

Здоровье женщины

№3 (149) '2020

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

ISSN 2307-5074 (Online)

ISSN 1992-5921 (Print)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



**ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ:
ВНУТРИУТРОБНОЕ
ПРОГРАММИРОВАНИЕ
ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН,
РОЖДЕННЫХ С НИЗКОЙ
И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ
ТЕЛА**

8

**ПИТАНИЕ КАК ВАЖНАЯ
СОСТАВЛЯЮЩАЯ ЛЕЧЕНИЯ
И РЕАБИЛИТАЦИИ
У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
ПАЦИЕНТОВ**

15

**РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ
И СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ
ЖЕНЩИНЫ: ВЛИЯНИЕ ТЯЖЕСТИ
И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

33

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКОВ
В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ**

42

**ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО
ЭНДОМЕТРИТА
НА РЕПРОДУКТИВНОЕ
ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ:
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД**

57

GEDEON RICHTER

PIXTER ФерроБио

RICHTER FerroBio

40 таблеток

Дієтична добавка

**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 PIKTER ФерроБио.
Склад на одну порцію (1 таблетка): цинк глюконат (Zinc Gluconate) – 510 мг; залізо сульфат (II) (Ferro-sulfate) – 81 мг. Рекомендації щодо вживання: приймати не одразу після їди. PIKTER ФерроБио особливо підходить вегетаріанцям, а також в ситуаціях, коли існують певні обмеження в харчуванні, наприклад, при втраті ваги або позитивному аналізі в осіб, які отримують протипухлинне лікування. Перед споживанням рекомендується консультація лікаря. Спосіб застосування та рекомендації дозування: дорослим і дітям старше 12 років по 1-2 таблетки 1 раз на день, запиваючи склянкою води, незалежно від прийому їжі. Дозова максимальна до 2 таблеток. Протипоказання: індивідуальна чутливість до компонентів продукту, діти віком до 12 років. Алергії на пов'язані з дефіцитом заліза, надлишок заліза чи порушення засвоєння заліза. З обережністю: людям, які страждають на системний мас-туберкульоз, зі слабкою здатністю до лікування залізом і/або дефіцитом функції нирок. Виробник: Глобальні Лекс, Шатерсдорп-Бі Парк 2, 2550 Контік, Бельгія. Імпортер: ПАТ «Геден Ріхтер», Ужгород, Національний шлях. Реклама дієтичної добавки.
Інформація про дієтичну добавку для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Не є лікарським засобом.

СІМО АР

Завантажте
безкоштовно додаток
Simo AR на Android
чи iOS та оживіть
зображення

Представництво «Ріхтер Геден Ріхтер» в Україні: 01054, м. Київ, вул. Тургенівська, 17-5.
Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

PIKTER ФерроБио

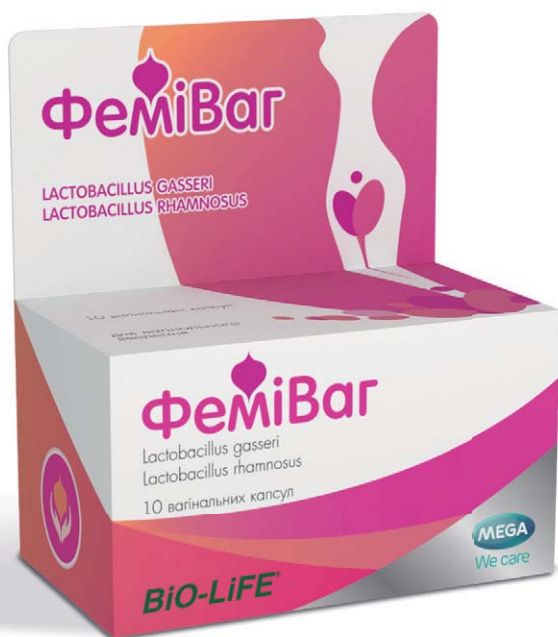


ФеміВаг

L. gasseri 10⁸ KYO

L. Rhamnosus 10⁸ KYO

ЖІНОЧІЙ ПРОБІОТИК З ДАНІЇ



- ◆ Для лікування та профілактики бактеріального вагінозу¹
- ◆ 1 капсула на добу¹
- ◆ Ефективний у 91% випадків²

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЕМІВАГ (FEMIVAG)

Склад: діючі речовини: штами живих молочнокислих бактерій *Lactobacillus gasseri* (L. gasseri), *Lactobacillus rhamnosus* (L. rhamnosus); 1 вагінальна капсула містить не менше 108 KYO L. gasseri і не менше 108 KYO L. rhamnosus; **Лікарська форма.** Капсули вагінальні. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. Інші протимікробні та антисептичні засоби. *Lactobacillus fermentum*. Код АТХ G01A X14. **Фармакологічні властивості.** **Показання:** Профілактика та лікування дисбалансу вагінальної бактеріальної флори, симптомами якого є свербіж, сухість, виділення, подразнення, неприємний запах; лікування бактеріального вагінозу легкого та помірного ступеня тяжкості; захист та відновлення природного балансу вагінальної мікрофлори після лікування протимікробними засобами. **Протипоказання.** Застосування препарату протипоказане у випадку гіперчутливості до діючих речовин або до будь-яких інших компонентів препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Інформація щодо взаємодій з іншими засобами для вагінального введення відсутня. Спеціальних досліджень щодо взаємодій препарату Феміваг з іншими лікарськими засобами не проводили. Але оскільки молочнокислі бактерії, що входять до складу препарату, чутливі до дії місцевих та системних протимікробних засобів, проведення подібної комбінованої терапії не рекомендується. **Особливості застосування.** У разі погіршення або відсутності покращення симптомів після семиденного курсу лікування пацієнткам слід звернутися до лікаря. У випадку розвитку рецидивів також рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Препарат Феміваг можна застосовувати у період вагітності (як наприклад для лікування бактеріального вагінозу вагітних). **Годування груддю.** Препарат Феміваг можна застосовувати у період годування груддю. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Не впливає. **Спосіб застосування та дози.** **Лікування.** По 1 вагінальній капсулі вводять глибоко у піхву щовечора перед сном упродовж 6-8 днів. **Профілактика.** Одразу після завершення менструації: по 1 вагінальній капсулі вводять глибоко у піхву щовечора перед сном упродовж 4-6 днів. Після лікування антибіотиками: по 1 вагінальній капсулі вводять глибоко у піхву щовечора перед сном упродовж 6-8 днів. **Діти.** Препарат не слід застосовувати для лікування дітей віком до 12 років. **Передозування.** Відомості відсутні. **Побічні реакції.** Існують окремі повідомлення про розвиток алергічних реакцій, пов'язаних із застосуванням препарату. **Термін придатності:** 2 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. **Умови зберігання:** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 вагінальних капсул в алюмінієвій тубі, закритій пластиковою кришкою з осушувачем. По 1 тубі у картонній коробці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник:** Біфодан А/С / Bifodan A/S. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Богбіндерівеї 6, DK-3390 Хундестед, Данія/Bogbinderivej 6, DK-3390 Hundested, Denmark.

¹ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЕМІВАГ (FEMIVAG).

²Marccone, Valentina & Rocca, Giuseppe & Lichtner, Miriam & Calzolari, Ettore. (2010). Long-term vaginal Dr.med. Babill Stray-Pedersen, Kvinneklippen, Rikshospitalet, 0027 Oslo, feb. 11th. 2003

Інформація призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. ТОВ «МЕГА Лайфсайенсиз», м. Київ, вул. Радищева 10/14, оф.209. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування. Препарат має протипоказання. Дотримуйтеся рекомендованих доз. Зберігати у місці недоступному для дітей. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 24.06.2016 № 624 Реєстраційне посвідчення № UA/15239/01/01

MEGA
We care

ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ 3 (149)/2020

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 № 4 від 20.05.2020.

Підписано до друку 20.05.2020.

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.

Фотовивід 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, 2020
© ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка
О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук
України», 2020
© Бахтіярова Д.О., 2020
© Щербінська О.С., 2020

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

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

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. Генік
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
Вл. В. Подольський
В.О. Потапов
Т.Г. Романенко
О.В. Ромащенко
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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 3 (149)/2020

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»

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 № 4 от 20.05.2020.

Подписано к печати 20.05.2020.

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 РЕДАКЦИЙ И ИЗДАТЕЛЕЙ

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

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 5500 экз.

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

Фотовывод и печать

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

© Национальная медицинская академия последипломного
образования имени П.Л. Шупика, 2020
© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии
Национальной академии медицинских наук Украины», 2020
© Бахтиярова Д.О., 2020
© Щербинская Е.С., 2020

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ имени П.Л. ШУПИКА

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ HEALTH OF WOMAN

Всеукраинский научно-практический журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ДИРЕКТОРА ПРОЕКТА

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

ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И.Н. Лукавенко

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А.А. Попильнюк

РЕКЛАМА

Е.О. Панова

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Н.А. Викторова

КОРРЕКТОР

Л. В. Тищенко

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С.О. Обедникова

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Т.В. Авраменко
В.А. Бенюк
О.А. Берестовой
Г. Битман (Израиль)
В.И. Бойко
Р.Г. Ботчоришвили (Франция)
Г.И. Брехман (Израиль)
И.Б. Венцовская
И.Б. Вовк
Н.И. 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
Вл. В. Подольский
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

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: **74598**

HEALTH OF WOMAN 3 (149)/2020

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 №4 from 20.05.2020.

Passed for printing 20.05.2020

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,
2020

© SI «Institute of pediatrics obstetrics and genecology named
academic Elena M. Lukyanova National academy of medical
sciences of Ukraine», 2020

© D.O.Bakhtiyarova, 2020

© O.S.Shcherbinskaya, 2020

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. Gorbunova
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. Pakhareno
Vi. V. Podolskyi
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. Tovstyanovskiy
L.Ye. Tumanova
A.G. Tsyppkun
O.S. Shapoval
O.M. Yuzko
M.Ye. Yarotskiy

СОДЕРЖАНИЕ 3 (149)/2020

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Актуальні питання внутрішньоутробного програмування здоров'я і репродуктивної функції жінок, народжених з низькою та надмірною масою тіла (Клінічна лекція)
Л.Г. Назаренко, Н.С. Нестерцова 8

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Питание как важная составляющая лечения и реабилитации онкологических пациентов
Т.Ф. Татарчук, Э.Г. Манжалий, Д.В. Поминчук, Т.С. Шевчук 15

- Особенности кровотока в средней мозговой артерии плода в функциональном тесте с акустической стимуляцией
Л.А. Гук, И.А. Семеринская, Л.Г. Назаренко 23

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Жінкою дійсно бути нелегко...
Огляд статті «Трудно быть женщиной»
(Богдасьєвська О.В., Дженіна О.В.) 27

- Multiple Sclerosis and Female Sexual Dysfunction: Impact of Disease Severity and Duration
O.I. Nehrych, V.I. Pyrohova 33

- Аналіз мікробного спектра у жінок з гнійно-запальними захворюваннями органів малого таза в умовах надання ургентної оперативної гінекологічної допомоги з урахуванням факторів ризику
Є.О. Григор'єв, П.О. Ситнік, А.В. Дьяков, О.Г. Ситнік 38

АКУШЕРСТВО

- Особенности клинического застосування пробіотиків в акушерській практиці
Д.Г. Коньков 42
- Medical aspects of the pregnant women with cervical insufficiency and infertility in anamnesis
O.M. Perkhulyn 48

- Оцінка результатів планових відкритих хірургічних втручань при первинному хронічному захворюванні вен у вагітних
В.М. Антонюк-Кисіль, І.Я. Дзюбановський, В.М. Єнікеева, С.І. Лічнер, В.М. Липний, Ж.М. Тимошук 51

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Вплив хронічного ендометриу на репродуктивне здоров'я жінки: сучасний погляд
Т.Г. Романенко, А.Д. Гайдук, Н.В. Єсип 57
- Ендоскопічне лікування невідкладних станів у гінекології: тактика і реабілітація
В.І. Бойко, В.А. Терехов 64

ОНКОЛОГИЯ

- Ефективність діагностики і лікування преінвазивного та мікроінвазивного сквамозоклітинного раку шийки матки
М.М. Мельник, С.В. Неспрядько, І.В. Гончарук, М.В. Марченко 71
- Безпосередні та віддалені результати першої лінії поліхіміотерапії у хворих на метастатичний тричі негативний рак грудної залози.
Остаточний аналіз рандомізованого дослідження
С.А. Лялькін, Л.А. Сивак, Н.О. Вєрьовкіна 75

Уважаемые авторы!
Стоимость публикации научных статей
в журнале «Здоровье женщины» составляет
150 грн./1800 знаков.

ПОЛІЖИНАКС®

Ністатин, Неоміцин, Поліміксин В

ЕМПІРИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ВАГІНІТУ

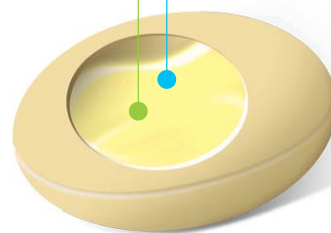


1 ПРОТИГРИБКОВИЙ КОМПОНЕНТ

НІСТАТИН
100 000 МО

2 АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ КОМПОНЕНТИ

ПОЛІМІКСИН В
35 000 МО
НЕОМІЦИН
35 000 МО



- МІСЦЕВЕ ЛІКУВАННЯ ВАГІНІТУ, СПРИЧИНЕНОГО ЧУТЛИВИМИ МІКРООРГАНІЗМАМИ
- ЛІКУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВАГІНІТУ³



КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ
ВІД 85,4% ДО 96,4%¹
В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЕТІОЛОГІЇ
ВАГІНІТУ* * За виключенням ІПСШ



ЗБЕРЕЖЕННЯ
ВАГІНАЛЬНОЇ
ФЛОРИ²



ШВИДКЕ ПОЛЕГШЕННЯ
СИМПТОМІВ¹



Представництво "Лабораторія Іннотек Інтернаціональ" в Україні,
01001, м. Київ, вул. Мала Житомирська/Михайлівська, буд.6/5.

ПОЛІЖИНАКС®

1. Bohbot JM, Mas Y, Verrière F. Relevance of a Nystatin-Neomycin-Polymyxin B association for first-line empirical local treatment of infectious vaginitis. Poster (ID 339) presented at the 12th Congress of the European Society of Gynecology - 18/21 October 2017 - Barcelona, Spain. Data on file. 2. Neut C, Verrière F, Nels HJ, Coenye T. Topical treatment of infectious vaginitis: effects of antibiotic, antifungal and antiseptic drugs on the growth of normal vaginal Lactobacillus strains. Open J Obstet Gynecol. 2015;5:173-80. http://dx.doi.org/10.4236/ojog.2015.53024. 3. Инструкция для медицинского использования лекарственного средства Полижинакс.

ПОЛІЖИНАКС (POLYGINAX). Склад: 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфату 35 000 МО, поліміксину В сульфату 35 000 МО, ністатину 100 000 МО; **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються в гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51. **Показання.** Місцеве лікування вагініту, спричиненого чутливими до компонентів препарату мікроорганізмами, та лікування неспецифічного вагініту. Необхідно враховувати офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів. **Протипоказання.** Цей лікарський засіб протипоказаний у разі: підвищеної чутливості до діючих або допоміжних речовин (або підвищеної чутливості до відповідної групи речовин); алергії на арахіс або сою, через наявність у складі олії соєвої; застосування діафрагм та латексних презервативів. Не рекомендується застосовувати в комбінації зі сперміцидами. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Вести одну капсулу глибоко у піхву, бажано в положенні лежачи. Курс лікування – 12 днів. **Побічні реакції.** Можливий розвиток контактної алергічної екземи, частіше при тривалому застосуванні (ураження можуть поширюватися далеко за межі ділянок застосування препарату). У поодиноких випадках можливе виникнення реакції місцевого подразнення, включаючи почервоніння, набряк, свербіж слизової оболонки піхви, контактний дерматит, алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок, кропив'янку. Ризик виникнення токсичних системних ефектів (з боку нирок, органів слуху) обмежений при короткотривалій рекомендованій терапії. Можлива наявність підвищеної чутливості пацієнтів до допоміжного компонента препарату олії соєвої. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Іннотек Ш.І., Франція/Innothra Chouzy, France. **РП** UA/10193/01/01 Наказ МОЗ №91 від 17.01.2020

Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників. Підписано до друку 20.01.2020.

флебодіа 600 МГ діосмін

Дві проблеми – одне рішення!



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

біль • тяжкість • трофічні розлади

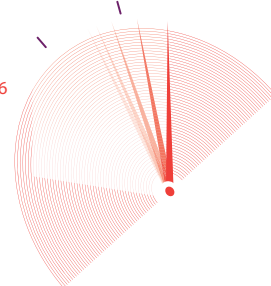
1 таблетка
на добу



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

6. Debieu 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 та від стадії захворювання. Середня тривалість лікування складає 2 місяці. При гострому геморої: 2-3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів, у разі необхідності, лікування продовжують по 1 таблетці 1 раз на добу до 1 – 2 місяців. Якщо після лікування геморою залишилися симптоми захворювання, необхідно звернутися до проктолога для корекції лікування. Максимальна добова доза – 1800 мг (3 таблетки). Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошеніль червону А (Е 124). Препарат звичайно не рекомендується застосовувати у період годування груддю. Побічні ефекти. Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль.

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

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

TABLE OF CONTENTS 3 (149)/2020

DISTANCE LEARNING

- Actual issues of intrauterine programming of health and reproductive function in women with small and large for gestational age birth weight (Clinical lecture)**
L.G. Nazarenko, N.S. Nestertsova 8

TOPICAL ISSUES

- Nutrition as an important component of treatment and rehabilitation in cancer patients**
T.F. Tatarchuk, E.G. Manzhaliy, D.V. Pominchuk, T.S. Shevchuk 15
- Features of blood flow in the middle cerebral artery of the fetus in a functional test with acoustic stimulation**
L.O. Guk, I.O. Semerynska, L.G. Nazarenko 23

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- It really is not easy to be a woman...**
Review of the article "It is difficult to be a woman" (Bogdashevskaya OV, Dzhenina OV) 27

- Multiple Sclerosis and Female Sexual Dysfunction: Impact of Disease Severity and Duration**
O.I. Nehrych, V.I. Pyrohova 33

- Analysis of the microbial spectrum in women with purulent-inflammatory diseases of the pelvic organs in the context of the provision of urgent surgical gynecological care, taking into account risk factors**
E. Grigoriev, P. Sytnik, A. Dyakov, O. Sytnik 38

OBSTETRICS

- The features of clinical applying of probiotics in obstetric practice**
D.G. Konkov 42
- Medical aspects of the pregnant women with cervical insufficiency and infertility in anamnesis**
O.M. Perkhulyn 48
- Evaluation of the results of planned open surgical interventions in primary chronic vein disease in pregnant women**
V.M. Antonyuk-Kysil, I.Y. Dziubanovskyi, V.M. Yenikeeva, S.I. Lichner, V.M. Lypnyi, Zh.M. Tymoshchuk 51

GYNECOLOGY

- Influence of chronic endometritis on women's reproductive health: current view**
T.G. Romanenko, A.D. Haiduk, N.V. Yesyp 57
- Endoscopic treatment of emergency conditions in gynecology: tactics and treatment**
V.I. Boyko, V.A. Terekhov 64

ONCOLOGY

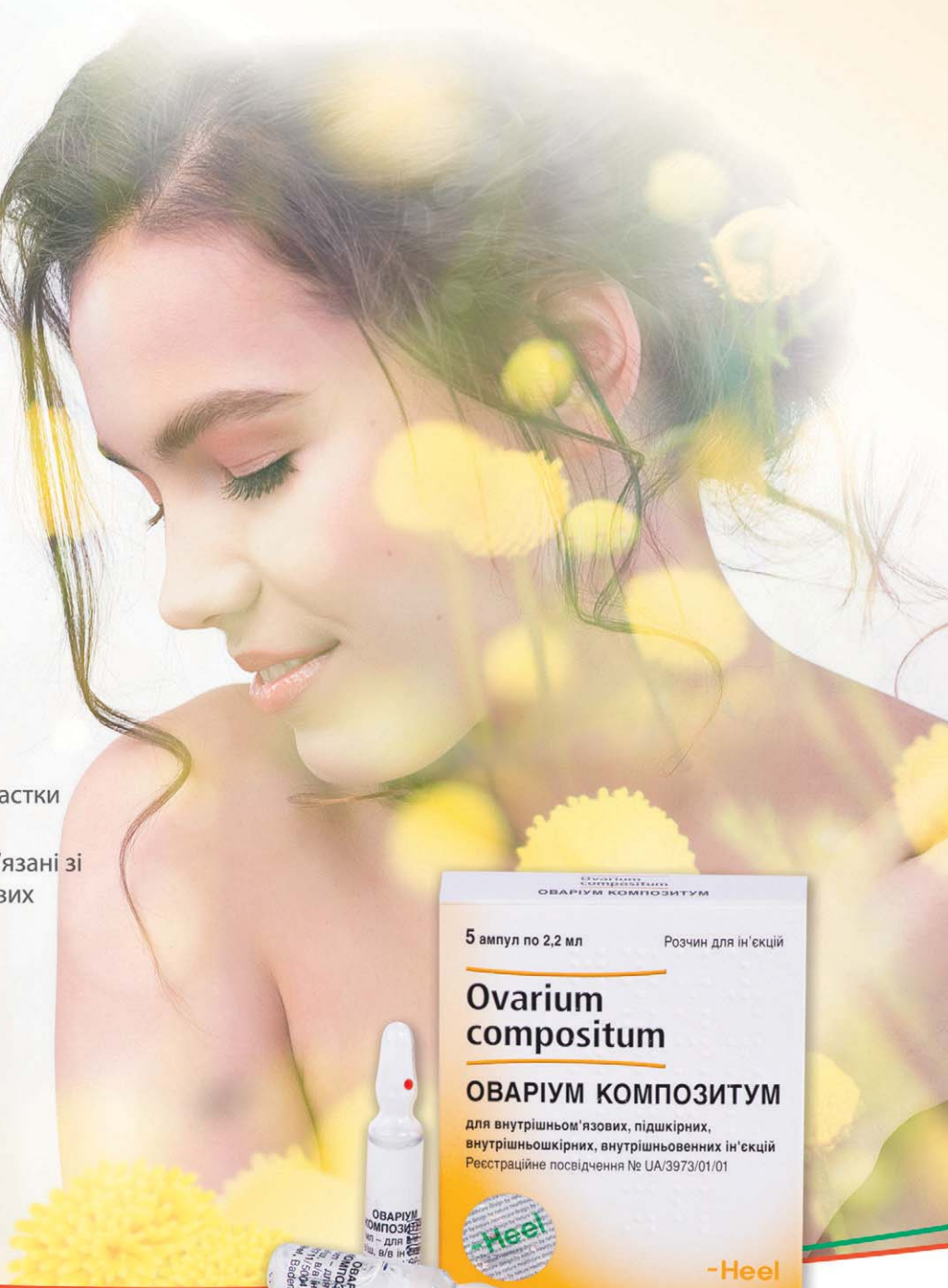
- Efficiency of diagnosis and treatment non-invasive and microinvasive squamous cell cervical cancer**
M.M. Melnyk, S.V. Nespradko, I.V. Goncharuk, M.V. Marchenko 71
- Immediate and long-term results of the first line chemotherapy in patients with metastatic triple negative breast cancer. Final analysis of randomized study**
S.A. Lyalkin, L.A. Syvak, N.O. Verevskina 75

Комплексна терапія порушень менструальної функції¹

- регулює рівень жіночих статевих гормонів
- чинить метаболічну, седативну та протизапальну дію

Показання:

- дисменорея
- менорагія
- клімакс
- недостатність функції передньої частки гіпофіза (гіпопітуїтаризм)
- різні порушення метаболізму, пов'язані зі зниженням синтезу жіночих статевих гормонів, включаючи геріатричні
- ендометрит
- метрит
- параметрит
- крауроз вульви
- мастопатія
- остеомаліяція



Інформація про лікарський засіб призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарський засіб, в тому числі повним переліком можливих побічних реакцій, можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Оваріум композитум, р-н для ін'єкцій: Р.П. № UA/3973/01/01 від 29.12.2015 № 915. Склад: діючі речовини: Acidum cis-aceticum D10 – 22 мг, Apisinum D8 – 22 мг, Aquilegia vulgaris D4 – 22 мг, Calvatia gigantea D6 – 22 мг, Cypripedium parviflorum var. pubescens D6 – 22 мг, Hydrastis canadensis D4 – 22 мг, Hypophysis suis D13 – 22 мг, Kreosotum D8 – 22 мг, Lachesis D 10 – 22 мг, Lilium lancifolium D4 – 22 мг, Magnesium phosphoricum D10 – 22 мг, Mercurius solubilis Hahnemannii D10 – 22 мг, Ovarium suis D8 – 22 мг, Placenta totalis suis D10 – 22 мг, Psychotria ipecacuanha D6 – 22 мг, Pulsatilla pratensis D18 – 22 мг, Sepia officinalis D10 – 22 мг, Tuba uterina suis D10 – 22 мг, Uterus suis D10 – 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. **Побічні реакції.** Алергічні реакції. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату.

Виробник: Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ/Biologische Heilmittel Heel GmbH.

Література. 1. Лимар Н.А., Маланчук Л.М. Застосування антигомотоксичних препаратів у комплексній терапії порушень менструальної функції // Вісник наукових досліджень. №2. 2004. С. 272–273.

Макет затверджено Замовником 27.09.2019 року.

Актуальні питання внутрішньоутробного програмування здоров'я і репродуктивної функції жінок, народжених з низькою та надмірною масою тіла (Клінічна лекція)

Л.Г. Назаренко, Н.С. Нестерцова

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Поповнення і оновлення інформації для практикуючих лікарів, як первинної, так і спеціалізованої ланки медичної допомоги, стосовно впливу перинатального анамнезу жінки на її здоров'я в подальшому житті, формування в неї патологічних станів і хвороб є необхідним для інтеграції сучасних медиків в простір індивідуалізованої (персоналізованої, прецизійної) медицини. В останні роки на тлі зниження народжуваності та від'ємного демографічного балансу населення України підвищується частота народження дітей з відхиленнями параметрів фізичного розвитку від меж популяційних нормативів. Це проектується на зниження якості здоров'я дітей та підлітків, підвищення загальної захворюваності у дорослому віці, кількості розладів репродуктивної функції, зокрема, гінекологічної патології, безплідності, ускладнень вагітності. У таких умовах актуалізується значення прегравідарного фону для реалізації репродуктивної функції жінки з позитивним результатом.

У статті наведені сучасні дані, які сприятимуть усвідомленню зв'язку між перинатальним розвитком самої жінки і станом її репродуктивної системи у постнатальному онтогенезі, що дозволить максимально індивідуалізувати медичне спостереження на підставі прогнозованого ризику, зумовленого реаліями внутрішньоутробного програмування.

Ключові слова: внутрішньоутробне програмування, репродуктивна функція, низька маса тіла при народженні, надмірна маса тіла при народженні, гінекологічна патологія, ускладнення вагітності, перинатальний ризик.

Actual issues of intrauterine programming of health and reproductive function in women with small and large for gestational age birth weight (Clinical lecture)

L.G. Nazarenko, N.S. Nestertsova

The replenishment and update of information for practitioners, both primary and specialized care providers, about the impact of a woman's perinatal history on her future health, formation pathological conditions and diseases, is necessary for the integration of modern physicians into space of individualized (personalized, precision) medicine. In recent years, on the background of a decrease in the birth rate and a negative demographic balance of Ukrainian population, the frequency of birth of newborns with deviations of physical development parameters from the boundaries of population standards has been increasing, and this is projects on reducing of children's and adolescents's quality of health, increasing the overall morbidity in adulthood, and reproductive function disorders, in particular, gynecological pathology, infertility, pregnancy complications. In such conditions, the importance of pregravid background for the realization of woman's reproductive function with a positive result is updated.

The article provides up-to-date data that will help to understand the relationship between a woman's perinatal development and the state of her reproductive system in postnatal ontogenesis, which will maximize individualization of medical observation based on the predicted risk due to the realities of intrauterine programming.

Key words: intrauterine programming, reproductive function, low birth weight, overweight at birth, gynecological pathology, pregnancy complications, perinatal risk.

Актуальные вопросы внутриутробного программирования здоровья и репродуктивной функции женщин, рожденных с низкой и избыточной массой тела (Клиническая лекция)

Л.Г. Назаренко, Н.С. Нестерцова

Пополнение и обновление информации для практикующих врачей, как первичного, так и специализированного звена медицинской помощи, о влиянии перинатального анамнеза женщины на ее здоровье в дальнейшей жизни, формирование у нее патологических состояний и болезней необходимо для интеграции современных медиков в пространство индивидуализированной (персонализированной, прецизионной) медицины. В последние годы на фоне снижения рождаемости и отрицательного демографического баланса населения Украины увеличивается частота рождения детей с отклонениями параметров физического развития от границ популяционных нормативов. Это проецируется на снижение качества здоровья детей и подростков, повышение общей заболеваемости во взрослом возрасте, количества расстройств репродуктивной функции, в частности, гинекологической патологии, бесплодия, осложнений беременности.

В таких условиях актуализируется значение прегравидарного фона для реализации репродуктивной функции женщины с положительным результатом. В статье приведены современные данные, которые будут способствовать пониманию связи между перинатальным развитием женщины и состоянием ее репродуктивной системы в постнатальном онтогенезе, что позволит максимально индивидуализировать медицинское наблюдение на основании прогнозируемого риска, обусловленного реаліями внутриутробного программирования.

Ключевые слова: внутриутробное программирование, репродуктивная функция, низкая масса тела при рождении, избыточная масса тела при рождении, гинекологическая патология, осложнения беременности, перинатальный риск.

Медицина наприкінці другої декади ХХІ століття позначилася серйозними трансформаціями, які пов'язані зі змінами уявлень щодо розуміння хвороби і підходів до її лікування. Доказова медицина (медицина на підставі доказів)

як домінуюча парадигма в світі протягом майже 30 років у медико-соціальному аспекті дозволила оптимізувати клінічну практику на засадах об'єктивних нормативних даних, забезпечила стандартизацію лікувального процесу, маючи

основними інструментами статистичні методи і рандомізовані контрольовані дослідження як «золотий стандарт» [1, 2]. При цьому увагу сфокусовано на біомедичній моделі «усередненого пацієнта». Проте останнім часом стає очевидним, що розквіт доказової медицини асоціюється з дегуманізацією медичної практики, і це є однією із компонент кризи в політиці охорони здоров'я [3].

Ймовірно, причина криється в тому, що філософський зміст доказової медицини орієнтується на розумінні й лікуванні *хвороби*, а *не хворої людини*, ігноруванні таким чином індивіда і унікальності кожного організму. Тому протягом останніх декількох років спостерігається відновлення авторитету наглядних, обсерваційних досліджень, заснованих на клінічних спостереженнях, на *індивідуалізованому підході* у його сучасному розумінні.

Отже, гегемонія гайдлайнів і жорстких інструкцій, безумовна зосередженість на яких звужує кругозір лікаря і обмежує клінічне мислення, сьогодні починає витіснятися персоналізованою, *індивідуалізованою медициною* [4]. Суттєвою частиною її є компетентність та інтуїція клініциста, отримання максимальної кількості даних про індивідуальні особливості пацієнта, зокрема, генетичні, епігенетичні, метаболічні маркери, сукупність фенотипових ознак тощо.

Поштовхом для даної парадигми медицини вважається знаковий виступ у 2008 році у Барселоні Лероя Худа (Leroy Hood), засновника і директора Інституту системної біології людини (США), який мав широкий резонанс в науковому середовищі, став відправною точкою нової соціальної політики і трансформації системи медичного сервісу у багатьох країнах. Ключовою його тезою стали слова: «Настало століття «чотирьох П» – P4 Medicine: a **predictive, personalized, preventive and participatory approach to medicine** – медицини, що провіщає, персоналізованої, попереджувальної, такої, що передбачує участь пацієнта».

Сьогодні така система поглядів охопила акушерську клініку, насамперед під час вирішення завдань перинатальної охорони плода. На новий рівень розвитку вийшла стратегія *прогнозування* перинатального ризику, яка, у загальному уявленні, націлена на збереження життя і здоров'я плода і новонародженого. Для цього необхідно:

- 1) ідентифікувати *фактори ризику* перинатальної патології, летальності та неонатальної захворюваності,
- 2) *систематизувати* фактори за часом їхньої дії: на прегравідарному етапі, під час вагітності, пологів,
- 3) визначити *ступінь* перинатального ризику,
- 4) передбачити *комплекс заходів* з мінімізації реалізації негативної дії цих факторів,
- 5) *попередити* несприятливий перинатальний результат.

На Конгресі Європейської Асоціації гінекологів і акушерів (EAGO Лісабон, 2010) підкреслено: «Неможливість точного оцінювання ante- та інтранатального стану плода інструментальними методами підвищує актуальність прогнозування перинатальних результатів шляхом визначення ступеня ризику...» [5].

Визнаю, що численні фактори, на перший погляд, малозначущі та не пов'язані між собою, можуть справляти кумулятивний ефект на перебіг вагітності, створюючи загрозу для плода. Не викликає сумніву необхідність постійного «осучаснення» переліку факторів ризику, ідентифікації нових та/або таких, які до сьогодні не враховували. Серед проблемних питань, актуальних у довгостроковій перспективі, привертає увагу вплив подій перинатального періоду на якість здоров'я у наступному житті, адже в останні десятиріччя в усьому світі констатують високу частоту народження дітей з відхиленнями параметрів фізичного розвитку, як від передчасних, так і строкових пологів.

Наприкінці XX століття підтвердженням надзвичайної важливості перинатального періоду стала «теорія внутріш-

ньоутробного програмування» Девіда Баркера, заснована на емпіричних спостереженнях, згідно з якими народження з низькою масою тіла є фактором впливу на виникнення ішемічної хвороби серця у дорослому віці [6, 7].

Ключовим моментом цієї теорії є визначення ролі недостатнього надходження поживних речовин, несприятливих подій ante- та неонатального періодів як ініціюючих факторів незворотних змін метаболізму, фізіології, структури організму. У подальшому цю теорію було збагачено новими доказами правдивості. Установлено, що значна кількість захворювань пов'язана з низькою або надмірною масою тіла при народженні і неадекватним харчуванням у внутрішньоутробний та/або неонатальний періоди [8]. Сьогодні теорія внутрішньоутробного програмування сприймається фахівцями медичної та соціальної сфери як ключ до здоров'я майбутніх поколінь [9].

Традиційно адекватною для гестаційного терміну народження вважають масу плода у межах 10–90-го центилів.

Десятий ваговий процентиль використовується як межа *малого для гестаційного віку плода* – неоднорідного контингенту, до якого входять конституціонально маленькі, а також діти зі сповільненим ростом плацентарного, генетичного або інфекційного генезу.

Великий для гестаційного терміну, або крупний, – плід, який має розміри більше 90-го центиля для даного терміну гестації.

ВООЗ сформовано процентильні таблиці стандартів росту дітей. За верхню межу низької маси тіла при народженні традиційно вважають 2500 г, що у середньому відповідає 10-му центилу стандартів, наведених у таблицях міжнародного проекту «The INTERGROWTH-21st project» для маси тіла новонароджених хлопчиків (2570 г) і дівчаток (2500 г) гестаційного віку 38 тиж. Нижньою межею категорії крупного плода (КП) вважають 4000 г – відповідно до 90-го центиля стандартів маси тіла у 41 тиж для хлопчиків (4060 г) і дівчаток (3920 г).

На користь реальності внутрішньоутробного програмування акушерської патології свідчить наявність механізмів, функціонування яких є критично важливим для позитивного результату вагітності. До них належать: порушення метаболізму глюкози, холестерину та згортання крові, асоційовані із синдромом ЗРП, зміни у розвитку тимусу зі схильністю до інфекцій, аномальна секреція гонадотропних гормонів [10, 11]. Отже, фетальне програмування невиношування та недоношування вагітності, гіпертензивних розладів, плацентарної дисфункції є досить реальним.

Етіологічними факторами, які найчастіше впливають на ріст плода та зумовлюють підвищення ризику розвитку захворювань у дорослому житті, є особливості харчування майбутньої матері під час вагітності, ускладнення вагітності, паління або вживання алкоголю. Усі ці впливи у внутрішньоутробному житті мають довгостроковий негативний ефект. Отже, спосіб життя матері має вагомий вплив на траєкторію розвитку плода.

Низька маса тіла при народженні може бути результатом безлічі причин, включно з *недоїданням* матері. Приклад «Голландської голодної зими» 1944–1945 років дав можливість проаналізувати її віддалені наслідки для чоловіків і жінок, матері яких зазнали обмеження у їжі, перебуваючи вагітними. Засвідчено, що вплив обмеження у харчуванні в пізні терміни вагітності мав зв'язок зі зменшенням маси тіла при народженні [12]. Проте дія голоду у ранні терміни вагітності пов'язана з поширеністю ішемічної хвороби серця [13] та метаболічного синдрому сильніше, ніж при дефіциті поживних речовин у III триместрі або у перші місяці неонатального життя [14].

Для ідентифікації механізмів зв'язку маси тіла при народженні та артеріального тиску у дорослому житті були проведені експерименти на тваринах з моделюванням недоїдання у період вагітності. Установлено, що скорочення загального

об'єму раціону на 70% під час вагітності у щурів призводить до підвищення артеріального тиску і судинної дисфункції у потомства у дорослому житті [15]. Обмеження харчування за рахунок білкової складової під час гестації призвело до артеріальної гіпертензії у потомства щурів за відсутності гіпертензії у самки [16]. Отже, продемонстровано вплив дефіциту харчування на здоров'я нащадків та відсутність видової залежності.

Слід відзначити, що *надмірне харчування* під час вагітності, як і недоїдання, асоціюється з розвитком хронічних захворювань у потомства. При дієті матері з вмістом надлишку жирів потомство обох статей демонструє у дорослому віці порушення судинної функції. Показово, що чоловіче потомство щурів, яких годували салом, було нормотензивним [17], тоді як у жіночого розвинулась артеріальна гіпертензія вже у молодому віці. Продemonстровано розвиток артеріальної гіпертензії внаслідок дієти матері з високим вмістом цукру у нащадків обох статей, але тільки у жіночої одночасно спостерігалось ожиріння і порушення толерантності до глюкози [18]. Отже, однозначно засвідчено більшу чутливість плодів жіночої статі до якісної складової дієти матері щодо програмування захворювань дорослого віку.

Преєклампсія (ПЕ) – важливий фактор впливу на здоров'я матері і плода, причина зменшення маси тіла при народженні. Доведено, що ПЕ не тільки підвищує у матері ризик кардіоваскулярних захворювань у подальшому [19], але й асоціюється з таким самим ризиком для потомства [19, 20]. У підлітковому віці діти, народжені від вагітностей, ускладнених ПЕ, демонструють високу частоту ожиріння [21] і артеріальної гіпертензії [22], яка зберігається і у дорослому віці [23]. І це особливо актуально для потомства жіночої статі.

Розвиток *плацентарної дисфункції* є невід'ємною складовою ПЕ. Було досліджено експериментальні моделі зв'язку між зниженою матково-плацентарною перфузією та станом плода [24]. Установлено, що механічне зменшення кровопостачання у матково-плацентарному контурі шляхом лігатурування маткових артерій на 18-й день гестації щурів призводить до зменшення кількості нефронів [24], судинної дисфункції [25] і гіпертензії у потомства чоловічої статі [24]. При аналогічному втручанні на 14-й день вагітності [16] зниження перфузії матки також індукувало залежну від чоловічої статі плода гіпертензію і судинну дисфункцію [26].

Наслідком плацентарної дисфункції є не тільки обмеження забезпечення плода поживними речовинами, а й киснем, тому ініційована гіпоксія також використовується для імітації умов, які сповільнюють антенатальний ріст плода. В експериментах на щурах визначено порушення судинної функції у потомства вже у чотиримісячному віці після моделювання у самки гіпоксії під час вагітності [27], тоді як легенева гіпертензія, гіпертрофію міокарда та діастолічну дисфункцію лівого шлуночка реєстрували у віці 12 міс [28]. Хоча ці експерименти не призводили до материнської гіпертензії під час вагітності, вони продемонстрували програмування підвищення частоти кардіоваскулярних захворювань, засвідчили зв'язок між порушенням кровообігу у матково-плацентарному контурі і розвитком серцево-судинної патології у нащадків.

Наслідком вагітності, ускладненої *гестаційним діабетом*, для плода є високий ризик надмірної маси тіла при народженні, а також висока вірогідність розвитку метаболічного синдрому у дорослому житті. Надмірна маса тіла при народженні, у свою чергу, є фактором ризику ожиріння, яке сприяє розвитку артеріальної гіпертензії у майбутньому, формуючи таким чином «хибне коло» Х-синдрому [20]. На сьогодні доведено, що резистентність до інсуліну та підвищення концентрацій судинних маркерів ендотеліальної дисфункції частіше відзначають у тих осіб, які антенатально перебували в умовах страждання материнського організму на гестаційний діабет [29]. Слід зауважити, що у народжених від ускладнених гестаційним діабетом вагітностей патологічні зміни зазвичай маніфестують вже у дитячому

віці та/або підлітковому віці [30]. Ймовірно, гестаційний діабет матері «програмує» зміни метаболізму у потомства, які не обмежуються розладами функції підшлункової залози.

Дослідження останніх років стосовно *надмірної маси тіла та/або ожиріння* майбутньої матері, наявних до настання вагітності, та зв'язку зі здоров'ям дітей продемонстрували збільшений ризик ожиріння у нащадків незалежно від інших факторів здоров'я матері [31]. Надмірне збільшення маси тіла під час вагітності призводить до схильності до зайвої ваги та підвищення артеріального тиску вже у підлітковому віці [32]. Крім того, ожиріння у матері збільшує ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та цукрового діабету 2-го типу у дорослому віці, що було доведено дослідженням у великій когорті, яке також виявило більшу поширеність цукрового діабету у жінок, ніж у чоловіків [33].

Спосіб життя вагітної та наявність у неї *шкідливих звичок* мають суттєвий вплив на перебіг її вагітності і перспективи стану здоров'я народженої нею дитини. Доведено шкідливу дію на плід як активного, так і пасивного паління під час вагітності [28]. Крім того, в світлі популяризації концепції фетального програмування доведений також зв'язок впливу нікотину на плід із підвищенням питомої ваги кардіоваскулярних захворювань у більш пізньому віці, а також підвищенням індексу маси тіла (ІМТ) і частоти артеріальної гіпертензії [28, 34]. Зловживання алкоголем під час вагітності асоціюється з низькою масою тіла при народженні та передчасними пологами [35]. Проте шкідливі звички майбутніх батьків є регульованими факторами, на які мають вплив такі прості заходи, як належне інформування щодо шкоди для плода, психологічна підтримка з метою формування домінантної вагітності.

Слід констатувати, що на сьогодні немає чіткого розуміння щодо резервів організму у забезпеченні репродуктивного здоров'я. Проводячи паралелі, можна стверджувати, що у програмуванні патології жіночої репродуктивної системи відіграють роль не тільки тригери, що призводять до ЗРП або передчасних пологів, але і вплив інших факторів, які реалізувалися у період формування гонад. Показовою стосовно цього є відомою історія застосування діетилstilbestролу. У міру старіння дочок жінок, які вживали препарат, було виявлено низку аномалій репродуктивної системи, включаючи низьку частоту настання вагітності, високу частоту позаматкових вагітностей, раку грудей і ранньої менопаузи [36]. Більшість цих розладів були відтворені в експерименті на лабораторних тваринах.

Отже, недооцінювання здатності лікарських препаратів або синтетичних хімічних речовин змінювати репродуктивну функцію і здоров'я жінок і їхніх дітей може мати катастрофічні віддалені наслідки. Здається, це є значно більшим, ніж прямий ятрогенний вплив препарату на плід. Можна стверджувати, що таким чином реалізовано програмування порушення репродуктивного здоров'я.

Отримані дані дозволяють окреслити передумови порушень жіночого репродуктивного здоров'я:

- плід жіночої статі сприйнятливий до індукованих навколишнім середовищем репродуктивних аномалій;
- гонадний органогенез чутливий до синтетичних гормонів, що впливають на розвиток плода;
- захворювання репродуктивної системи можуть реалізовуватися через десятиліття після впливу критичного механізму;
- декілька жіночих репродуктивних розладів можуть бути діагностовані одночасно.

Вивчення програмування порушень репродуктивного здоров'я у жінок знаходиться сьогодні на початковій стадії, проте актуальність даної проблеми безсумнівна. Аналізуючи проблеми жіночого здоров'я комплексно, стає зрозумілим існування пацієнток, які «несуть тягар» гінекологічної патології все життя. Наприклад, жінки, менархе яких було раннім,

за даними британського дослідження, мають більше шансів мати проблеми з менструальним циклом. У свою чергу, ті пацієнтки, які мають порушення менструального циклу, частіше страждають на іншу гінекологічну патологію, а також субфертильність, які асоційовані з ранньої менопаузою [37].

Перша з подій, під час якої можлива реалізація запрограмованої гінекологічної патології, – це статеве дозрівання. Зв'язок між особливостями внутрішньоутробного життя, масою тіла при народженні і віком менархе найбільш вивчений. У 2002 році було опубліковано дослідження за участю 2547 британських дівчат, результати якого засвідчили, що високі масо-ростові показники при народженні та швидке зростання в неонатальний період пов'язані з раннім менархе. В іншому дослідженні швейцарські дівчатка, що народилися з недостатньою масою тіла, мали більш ранню менархе, ніж ті, які народилися з нормальною масою тіла.

В обох дослідженнях не було знайдено взаємозв'язку з ростом. Ці результати узгоджуються з гіпотезою про те, що вік менархе визначається закономірностями виділення гонадотропіну, *запрограмованими до народження*. Однак дослідження, проведене на пострадянському просторі (Росія), виявило протилежну закономірність: дівчатка, народжені з полярними значеннями маси тіла, демонстрували затримку у статевому розвитку [38]. Подібні відмінності у результатах масштабних досліджень можна пояснити особливостями окремо взятих популяцій, клімато-географічними умовами, механізмами епігенетики.

У 2014 році представники Європейської Асоціації ендокринологів (R. Kessler, I. Lazugova) висловили припущення про те, що синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) може мати походження з внутрішньоутробного життя. Дані досліджень свідчать про те, що антенатально можуть бути індуковані незворотні зміни в структурі та / або функції тканин, що спричиняють розвиток СПКЯ у дорослому житті [39]. Було проведено низку досліджень для з'ясування причинно-наслідкового зв'язку між масою тіла при народженні і розвитком СПКЯ у дорослому житті. Результати підтвердили гіпотезу фетального програмування, але виявилися неоднозначними. За результатами австралійського ретроспективного когортного дослідження, що включало 948 жінок [40], були визначені два шляхи фетального програмування СПКЯ, один з яких пов'язаний з великою масою тіла при народженні, а інший – з недостатньою масою тіла при народженні. Наступне дослідження було завершено у 2013 році у Данії з величезною кількістю учасниць – 523 757, і за його результатами ризик виникнення СПКЯ підвищується тільки серед жінок, що народилися з масою тіла ≥ 4500 г [41].

Стосовно зв'язку маси тіла при народженні з фертильністю та особливостями перебігу вагітності на сьогодні є поодинокі дані. У 2014 р. у Швеції у дослідженні за участю 1206 жінок, які звернулися щодо лікування безплідності, було визначено, що жіночий фактор безплідності виявляють у 2,4 рази частіше у народжених з недостатньою масою тіла, ніж чоловічий фактор або ідіопатичну безплідність [42]. За даними канадського дослідження, датованого 2012 роком, жінки, які народилися недоношеними та/або з недостатньою масою тіла, демонстрували значно вищий ризик пізніх ускладнень вагітності порівняно з загальнопопуляційними показниками [43].

Патофізіологічну основу теорії Баркера становлять уявлення про механізми адаптації, які викликаються у внутрішньоутробний період за несприятливих умов та призводять до програмування патології після народження у дитини та/або дорослої людини. Як один з таких механізмів, розглядається чутливість епігеному до навколишнього середовища, при реалізації якої організм коригує метаболічну і гомеостатичну системи відповідно до передбачуваних умов позаутробного середовища.

Епігенез є процесом, за допомогою якого експресія гена або пригнічується, або посилюється. Це відбувається не за рахунок змін у первинній послідовності ДНК, а, швидше, шляхом змін у здатності ланки контролю транскрипції індукувати експресію генів [44]. У разі «обману очікувань» може бути індукована підвищена сприйнятливості до захворювання.

Припускається, що наслідки впливу внутрішньоутробних стресорів можуть передаватися наступним поколінням, найчастіше без обов'язкової реалізації у першому поколінні. Яскравий приклад був отриманий під час вивчення «Голландської «голодної зими»: жінки, які страждали від недоїдання у І триместрі вагітності, народжували дітей з нормальними антропометричними показниками, які, у свою чергу, ставали батьками дітей з недостатньою масою тіла. Дослідження «Сім'ї голодної зими» сприяло емпіричній підтримці гіпотези про те, що умови антенатального життя зумовлюють у людей епігенетичні зміни, які зберігаються протягом усього життя. Це твердження обґрунтовано тим, що особи, які зазнали дію голоду внутрішньоутробно, через шість десятиліть мали гіпофункцію метилювання ДНК гена інсуліноподібного фактора росту-2 (IGF2) порівняно з їхніми одностатевими братами або сестрами, які не мали дефіциту поживних речовин в антенатальний період [45].

Показники здоров'я голландської когорти також використовували для вивчення трансгенераційних ефектів впливу недоїдання. Результатом дослідження став висновок щодо низької маси тіла у дітей, які з'явилися на світ у жінок, що були обмежені в нутрієнтах внутрішньоутробно, порівняно з дітьми, матері яких адекватно харчувались у період вагітності. І цей ефект впливу голоду на масу тіла дитини при народженні зберігався і в наступному поколінні [46].

Однак більш поширений епігенетичний сценарій – це формування «економного фенотипу», коли у жінок із низькими антропометричними даними при народженні народжуються маленькі діти завдяки генетичній пам'яті [47]. Але через обмеження для клінічних досліджень у цій галузі докази трансгенераційного епігенетичного успадкування у людей ще належить отримати. У сутності гіпотези «економного фенотипу» ключовим моментом і критичним фактором для прояву захворювань у зрілому віці є «наздоганяюче зростання» (catch-up growth) [48]. Припускається, що гіперглікемія матері є фактором ризику дефіциту виникнення харчування плода, а також, що зміни в структурі судин, які необхідні для росту і функціональної модифікації органів, є наслідком дефіциту нутритивного забезпечення плода [48].

ВИСНОВКИ

Наведені дані дозволяють оцінити значення проблеми програмування репродуктивного здоров'я жінки, доповнити уявлення щодо віддалених ефектів низької маси тіла при народженні (в результаті передчасних пологів і ретардації внутрішньоутробного росту), а також макросомії, що є конкретним кроком у напрямку індивідуалізованої медицини. Є достатньо підстав для того, щоб жінок із невідповідною гестаційною масою тіла при народженні розглядати у контексті ризику розвитку патології репродуктивної системи і відхилень від фізіологічного перебігу вагітності. Ступінь ризику потрібно уточнити вже зараз, розуміючи ймовірність реалізації епігенетичних механізмів у наступних поколіннях. Це сприятиме завершенню потенціювання порушень репродуктивного здоров'я у відповідних контингентів.

Проблема репродуктивного потенціалу популяції у сучасній Україні є надзвичайно актуальною. Для демографічної перспективи країни мають значення не тільки реалізація вагітності, але і якість її перебігу, факт її завершення народженням здорової дитини з хорошим потенціалом життєздатності, спроможним сприяти відтворенню здорових нащадків.

Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58. E-mail: ignazarenko@gmail.com

Нестерцова Наталия Сергеевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58. E-mail: n.nestertsova@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Djulbegovic B., Guyatt G.H. Progress in evidence-based medicine: A quarter century on // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 415–423.
- Van der Marck M.A. On evidence based medicine / M.A. Van der Marck, R.J.F. Melis, M.G. Rikkers // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 2240.
- Greenhalgh T. Evidence based medicine: A movement in crisis? / T. Greenhalgh, J. Howick, N. Maskrey [et al.] // *BMJ*. – 2014. – Vol. 348. – P. g3725.
- Prainsack B. Personalized medicine: Empowered patients in the 21st? New York University Press. 2017. – 288 p.
- Hornes P. EBCOG: European Board and College of Obstetrics and Gynaecology. Who are we? What do we do? Where do we go? / P. Hornes, J. Van Wiemeersch // *Facts Views Vis Obgyn*. – 2010. – Vol. 2 (1). – P. 56–58.
- Barker DJ. Fetal and infant origins of cardiovascular disease / DJ Barker, CH Fall // *Arch Dis Child*. – 1993. – Vol. 68 (6). – P. 797–799.
- Barker David J.P. Fetal programming of coronary heart disease / DJP Barker David // *TRENDS in Endocrinology & Metabolism*. – 2002. – № 9, Vol. 13. – P. 364–368.
- Calkins K. Fetal Origins of Adult Disease / K Calkins, SU Devaskar // *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. – 2011. – Vol. 41 (6). – P. 158–176.
- Назаренко Л.Г. О влиянии отдельных событий перинатального периода на формирование нутритивного статуса во взрослой жизни / Л.Г. Назаренко, Н.С. Нестерцова // *Акушерство Гинекология Генетика*. – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 11–14.
- Barker DJ. The obstetric origins of health for a lifetime / DJ Barker, KI Thornburg // *Clinical obstetrics and gynecology*. – 2013. – Vol. 56 (3). – P. 511–519.
- Chmurzynska A. Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases / A Chmurzynska // *Nutr. Rev*. – 2008. – Feb. – Vol. 68 (2). – P. 87–98.
- Stein AD. Intrauterine famine exposure and body proportions at birth: the Dutch Hunger Winter / AD Stein [et al.] // *Int J Epidemiol*. – 2004. – Vol. 33 (4). – P. 831–6.
- Roseboom TJ. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944–45 / TJ Roseboom [et al.] // *Heart*. – 2000. – Vol. 84 (6). – P. 595–8.
- Bercovich E. Long-term health effects in adults born during the Holocaust / E Bercovich, L Keinan-Boker, SM Shasha // *Isr Med Assoc J*. – 2014 Apr. 16 (4). – P. 203–7.
- Kawamura M. Isocaloric high-protein diet ameliorates systolic blood pressure increase and cardiac remodeling caused by maternal caloric restriction in adult mouse offspring / M Kawamura [et al.] // *Endocr J*. – 2009. – Vol. 56 (5). – P. 679–89.
- LaMarca B. Elucidating immune mechanisms causing hypertension during pregnancy / B LaMarca, D Cornelius, K Wallace // *Physiology (Bethesda)*. – 2013. – Vol. 28 (4). – P. 225–33.
- Khan IY. Gender-linked hypertension in offspring of lard-fed pregnant rats / IY Khan [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41 (1). – P. 168–75.
- Samuelsson AM. Sucrose feeding in mouse pregnancy leads to hypertension, and sex-linked obesity and insulin resistance in female offspring / AM Samuelsson [et al.] // *Front Physiol*. – 2013. URL: <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00014>
- Intapad S. Pregnancy Complications and Later Development of Hypertension / S Intapad S, BT Alexander // *Curr Cardiovasc Risk Rep*. – 2013. – Vol. 7 (3). – P. 183–189.
- Johnsson IW. A high birth weight is associated with increased risk of type 2 diabetes and obesity / IW Johnsson [et al.] // *J. Pediatr Obes*. – 2015. – Vol. 10 (2). – P. 77–83.
- Washburn LK. The renin-angiotensin-aldosterone system in adolescent offspring born prematurely to mothers with preeclampsia / LK Washburn [et al.] // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. – 2015. – Vol. 16 (3). – P. 529–38.
- Øglaend B. Blood pressure in early adolescence in the offspring of preeclamptic and normotensive pregnancies / B Øglaend [et al.] // *J Hypertens*. – 2009. – Vol. 27 (10). – P. 2051–4.
- Mamun AA. Does hypertensive disorder of pregnancy predict offspring blood pressure at 21 years? Evidence from a birth cohort study / AA Mamun [et al.] // *J Hum Hypertens*. – 2012. – Vol. 26 (5). – P. 288–94.
- Wlodek ME. Growth restriction before or after birth reduces nephron number and increases blood pressure in male rats / ME Wlodek [et al.] // *Kidney Int*. – 2008. – Vol. 74 (2). – P. 187–95.
- Tare M. Uteroplacental insufficiency and lactational environment separately influence arterial stiffness and vascular function in adult male rats / M Tare [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60 (2). – P. 378–86.
- Richter HG. Ascorbate prevents placental oxidative stress and enhances birth weight in hypoxic pregnancy in rats / HG Richter [et al.] // *J Physiol*. – 2012. – Vol. 590 (6). – P. 1377–87.
- Morton JS. Flow-mediated vasodilation is impaired in adult rat offspring exposed to prenatal hypoxia / JS Morton, CF Rueda-Clausen, ST Davidge // *J Appl Physiol* (1985). – 2011. – Vol. 110 (4). – P. 1.
- Spracklen CN. Effects of smoking and preeclampsia on birthweight for gestational age / CN Spracklen [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2014. – Vol. 4. – P. 1–20.
- Kelstrup L. Insulin resistance and impaired pancreatic β -cell function in adult offspring of women with diabetes in pregnancy / L Kelstrup [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013. – Vol. 98 (9). – P. 3793–801.
- Aceti A. The diabetic pregnancy and offspring blood pressure in childhood: a systematic review and meta-analysis / A Aceti, S Santhakumaran, KM Logan [et al.] // *Diabetologia*. – 2012. – 55 (11). – P. 3114–27.
- Pirkola J. Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus / J Pirkola [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33 (5). – P. 1115–21.
- Gademang MG. Maternal prepregnancy body mass index and their children's blood pressure and resting cardiac autonomic balance at age 5 to 6 years / Gademang MG [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62 (3). – P. 641–7.
- Eriksson JG. Long-term consequences of maternal overweight in pregnancy on offspring later health: findings from the Helsinki Birth Cohort Study / JD Eriksson [et al.] // *Ann Med*. – 2014. – Vol. 46 (6). – P. 434–8.
- Dior UP. Parental smoking during pregnancy and offspring cardio-metabolic risk factors at ages 17 and 32 / UP Dior [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 235 (2). – P. 430–7.
- Nykjaer C. Maternal alcohol intake prior to and during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: evidence from a British cohort / C Nykjaer, NA Alwan, DC Greenwood [et al.] // *J Epidemiol Community Health*. – 2014. – Vol. 68 (6). – P. 542–9.
- Goldberg JM. Effect of diethylstilbestrol on reproductive function / JM Goldberg, T Falcone // *Fertil Steril*. – 1999. – Vol. 72 (1). – P. 1–7.
- Mishra GD. Early life circumstances and their impact on menarche and menopause / GD Mishra [et al.] // *Womens Health (Lond Engl)*. – 2009. – Vol. 5 (2). – P. 175–190.
- Хураева А.Б. Репродуктивное здоровье женщин, родившихся с полярными значениями массы тела: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 // Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2010. – 43 с.
- Bremer AA. Polycystic Ovary Syndrome in the Pediatric Population / AA Bremer // *Metab Syndr Relat Disord*. – 2010. – Vol. 8 (5). – P. 375–394.
- Davies MJ. Birthweight and thinness at birth independently predict symptoms of polycystic ovary syndrome in adulthood / MJ Davies [et al.] // *Hum Reprod*. – 2012. – Vol. 27 (5). – P. 1475–80.
- Mumm H. Birth weight and polycystic ovary syndrome in adult life: a register-based study on 523,757 Danish women born 1973–1991 / H Mumm [et al.] // *Fertil Steril*. – 2013. – Vol. 99 (3). – P. 777–82.
- Vikström J. Birth characteristics in a clinical sample of women seeking infertility treatment: a case-control study / J Vikström [et al.] // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4 (3). – e004197. 176.
- Boivin A. Pregnancy complications among women born preterm / A Boivin, Z-C Luo, F Audibert // *CMAJ*. – 2012. – 184 (16). – P. 1777–1784.
- Ziech D. Reactive oxygen species (ROS)-induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis / D Ziech [et al.] // *Mutat Res*. – 2011. – Vol. 711 (1–2). – P. 167–73.
- Heijmans BT. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans / BT Heijmans [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2008. – Vol. 105 (44). – P. 17046–9.
- Lumey LH. Decreased birthweights in infants after maternal in utero exposure to the Dutch famine of 1944–1945 / LH Lumey // *Paediatr Perinat Epidemiol*. – 1992. – Vol. 6 (2). – P. 240–53.
- Hales CN. The thrifty phenotype hypothesis / CN Hales, DJ Barker // *Br Med Bull*. – 2001. – Vol. 60. – P. 5–20.
- Hales CN. The dangerous road of catch-up growth / CN Hales, SE Ozanne // *J Physiol*. – 2003. – Vol. 547 (Pt 1). – P. 5–10.

Статья поступила в редакцию 24.04.2020

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(одна або декілька правильних відповідей)

1. Народження з низькою масою тіла має наступні наслідки у майбутньому житті:

- ☐ Позитивні
- ☐ Негативні
- ☐ Не має наслідків.

2. Складовими метаболічного синдрому є:

- ☐ Ожиріння, цукровий діабет, тиреотоксикоз
- ☐ Ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія
- ☐ Цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гіпотиреоз.

3. Теорія «внутрішньоутробного програмування» Де-віда Баркера свідчить на користь провідного впливу на здоров'я людини у майбутньому:

- ☐ Адекватного живлення у внутрішньоутробний та/або неонатальний періоди
- ☐ Зросту при народженні
- ☐ Расової приналежності.

4. Основною проблемою крупного плода (КП) є:

- ☐ Більш часте народження абдомінальним шляхом, тобто з виключенням пологового процесу, який є необхідним для дозрівання систем життєзабезпечення
- ☐ Висока питома вага інфекційних захворювань у неонатальний період
- ☐ Висока частота ускладнень вагітності та пологів.

5. Дитина, народжена від вагітності, ускладненої пре-еклампсією, у дорослому житті має ризик розвитку:

- ☐ Онкологічних захворювань
- ☐ Кардіоваскулярних захворювань
- ☐ Гіпотиреозу.

6. Народження від вагітності, ускладненої гестаційним діабетом, у дорослому житті формує у нащадків ризик розвитку:

- ☐ Метаболічного синдрому
- ☐ Астенічної будови тіла
- ☐ Захворювань підшлункової залози.

7. У народжених від ускладнених гестаційним діабетом вагітностей маніфестація змін метаболізму та розвитку захворювань зазвичай відбувається:

- ☐ У перший рік життя
- ☐ У дитячому або підлітковому віці
- ☐ У літньому віці.

8. За даними світових досліджень, після впливу критичного механізму захворювання репродуктивної системи можуть реалізовуватися:

- ☐ Через декілька днів після впливу
- ☐ Через декілька місяців після впливу
- ☐ Будь-коли протягом життя.

9. Причиною вибору економного «режиму харчування» у дорослому житті у народжених з низькою масою тіла є:

- ☐ Розлади травлення
- ☐ Захворювання травного тракту
- ☐ Генетична пам'ять щодо обмеженого або неадекватного надходження нутрієнтів.

10. Фактори, які НЕ впливають на ріст плода:

- ☐ Особливості харчування майбутньої матері під час вагітності, ускладнення вагітності
- ☐ Паління або вживання алкоголю, плацентарна дисфункція
- ☐ Кількість навколоплідних вод, розташування плаценти.

11. Вагітність, ускладнена цукровим діабетом, формує у плода ризик:

- ☐ Макросомії
- ☐ Затримки росту
- ☐ Не впливає на ріст плода.

12. СПКЯ розвивається (за даними досліджень) частіше у:

- ☐ Народжених із низькою масою тіла
- ☐ Народжених із надмірною масою тіла (КП)
- ☐ Народжених із середньою масою тіла.

13. Чи впливають спосіб життя та наявність шкідливих звичок у матері на розвиток внутрішньоутробного плода та його масу при народженні?

- ☐ Так
- ☐ Ні.

14. Чи впливає маса тіла майбутньої матері до настання вагітності на масу тіла народженої нею дитини у дорослому житті?

- ☐ Так, надмірна маса тіла та/або ожиріння майбутньої матері збільшують ризик ожиріння у нащадків незалежно від інших факторів здоров'я матері
- ☐ Ні, маса тіла майбутньої матері не має впливу на масу тіла народженої нею дитини у дорослому житті
- ☐ Так, дефіцит маси тіла майбутньої матері збільшує ризик ожиріння у нащадків незалежно від інших факторів здоров'я матері.

Фамилии докторов, получивших сертификаты

За правильные ответы на тесты к статье: «Психоемоциональный стан женщин зі спонтанною вагітністю та після застосування допоміжних репродуктивних технологій» (В.О. Бенюк, Л.М. Вигівська, І.В. Майданник, В.Ф. Олешко)

Дорожко О.М.
Коджебаш Е.С.
Малова В.П.

За правильные ответы на тесты к статье: «Актуальні питання прогнозування і профілактики передчасних пологів» (І.В. Ляхно, С.В. Коровай)

Каленко Н.
Коджебаш Е.С.
Малова В.П.
Совит Н.Б.

*1 июня исполнилось бы 90 лет со дня рождения заслуженного врача Украины,
кандидата медицинских наук, акушера-гинеколога*

Петра Николаевича Веропотвеляна

Петр Николаевич Веропотвелян прошел большой, достойный глубокого уважения и восхищения жизненный путь. После окончания в 1957 году Днепропетровского Ордена Трудового Красного Знамени медицинского института уже через полтора года он стал главным врачом Криворожского городского родильного дома № 1, бессменным руководителем которого оставался свыше 43 лет. За этот период под его руководством были построены новые современные акушерско-гинекологические корпуса 1-го горроддома, на многие годы ставшего базой передового опыта для всей страны.

Имя этого удивительного человека неразрывно связано с развитием медицинской генетики. По его инициативе и при активном участии в 1975 году был построен первый в системе практического здравоохранения Украины и бывшего Советского Союза уникальный медико-генетический центр, который сегодня по праву носит его имя – «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики имени П.Н. Веропотвеляна».

«Кто хочет работать – ищет средства, кто не хочет – ищет причину» – так считал П.Н. Веропотвелян при жизни. Этому принципу он следовал неукоснительно и того же требовал от других.

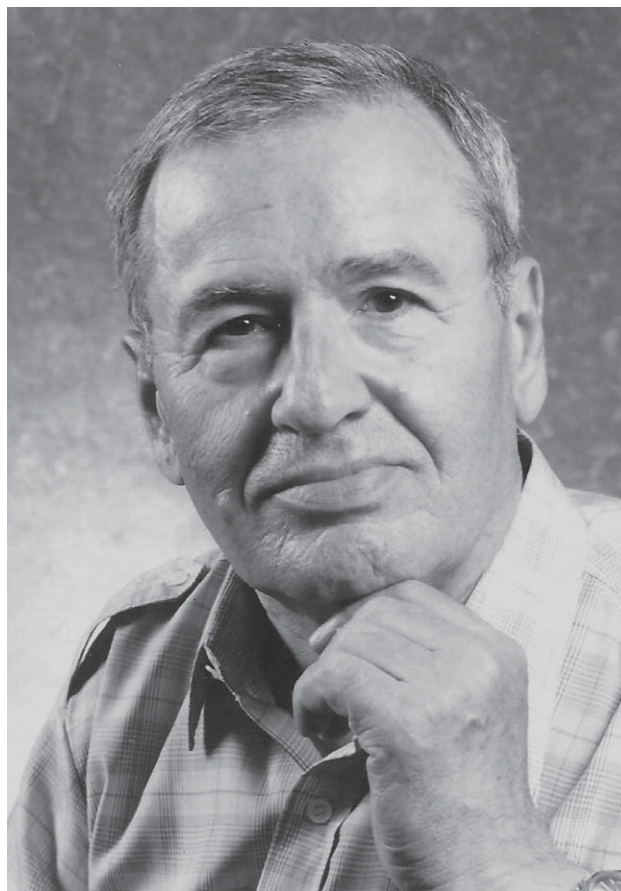
Помимо руководящей работы и постоянного участия в клинически сложных акушерских случаях и ситуациях, значительную часть своей профессиональной деятельности Петр Николаевич посвятил актуальным проблемам акушерства и гинекологии, перинатологии и, в частности, репродуктологии. Им были разработаны и применены новейшие методы диагностики, лечения и реабилитации патологии репродуктивной функции женщины, благодаря чему около 7000 его пациенток обрели долгожданное счастье материнства. А в стенах горроддома № 1 в его бытность руководителем на свет появилось более 250 тысяч детей. И это тоже не случайно. Ведь в том, что этот врач родился в День защиты детей, усматривается знак судьбы.

Кроме клинической практики Петр Николаевич плодотворно занимался научной работой – в 1976 году успешно защитил кандидатскую диссертацию. За свою жизнь он опубликовал свыше 650 научных статей, был автором изобретения и многочисленных рацпредложений, обладал необычайно широким кругом интересов. Входил в состав редколлегий и редакционных советов ряда отечественных научных медицинских журналов: «Педиатрия, акушерство и гинекология», «Здоровье женщины», «Репродуктивная эндокринология», «Женский доктор» и др.

Петр Николаевич активно занимался общественной деятельностью, неоднократно избирался депутатом районного совета г. Кривой Рог.

29 марта 2017 года стал его последним рабочим днем. И даже тогда он смог принять больше десятка пациентов, но так и не успел завершить и отправить в редакцию свою последнюю научную работу. Высказывание голландского врача XVII века Николааса Ван Тульпа – «Светя другим, сгораю сам» – было не просто метафорой, но символом жизненной позиции Петра Веропотвеляна.

С журналом «Здоровье женщины» Петр Николаевич Веропотвелян сотрудничал долго и плодотворно. В своих статьях, освещавших актуальнейшие темы и проблемы женского здоровья, он щедро делился ценнейшим опытом специалиста-практика с коллегами – читателями издания.



Этим Петр Николаевич старался обогатить практику генетиков и акушеров-гинекологов результатами своей многолетней успешной профессиональной деятельности. Коллектив журнала «Здоровье женщины» всегда будет гордиться сотрудничеством с легендарным Доктором Петром Николаевичем Веропотвеляном.

За свою долгую врачебную жизнь Петр Николаевич удостоен множества государственных, ведомственных, региональных, церковных и общественных наград, отличий и званий. Среди них – орден Трудового Красного Знамени, Медаль «За трудовую доблесть», Золотая медаль «За достижения в науке» Международной Кадровой Академии ЮНЕСКО, награды Криворожского горсовета «За заслуги перед містом», быть полным кавалером трех степеней которой для Петра Николаевича Веропотвеляна до последних дней оставалось одной из самых высоких оценок его личного вклада в развитие города. Но самой главной наградой для него была и остается заслуженная любовь и уважение его многочисленных пациентов.

А для молодого поколения врачей такой наградой стала учрежденная в его честь медаль «Будущее в единстве поколений. В память Петра Веропотвеляна» за высокие достижения в акушерстве и гинекологии, репродуктологии, перинатологии и детской медицине.

Необычайно яркий человек, талантливый врач, высококлассный специалист, ученый, руководитель – Петр Николаевич Веропотвелян навсегда останется в сердцах и памяти поколений.

УДК: 616-08-039.71

Питание как важная составляющая лечения и реабилитации онкологических пациентов

Т.Ф. Татарчук, Э.Г. Манжалий, Д.В. Поминчук, Т.С. Шевчук

МЦ «Verum Expert Clinic», г. Киев

В статье рассмотрена важность нутритивной поддержки для онкологических больных. Высокая частота недостаточности питания и нарушения процессов всасывания макро- и микронутриентов у онкологических пациентов, которые в своем максимальном проявлении приводят к синдрому анорексии-кахексии. Это является непосредственной причиной смерти пациента.

Прогрессирование опухолевого процесса всегда сопровождается нарушением нутритивного статуса, что проявляется в изменении массы тела, слабости, уменьшении физической активности, нарушениях со стороны пищеварительной системы. Считается, что около половины связанных с раком смертей можно предотвратить, многие из которых – благодаря диете и образу жизни. Диетические факторы могут участвовать в инициации роста опухоли (канцерогены) или обладать протективной активностью вследствие развития рака. Поэтому нутритивная поддержка – это одна из важных составляющих мультидисциплинарного подхода в лечении онкопатологии.

На основе проведенного анализа литературы для практического врача определены основные задачи нутритивной поддержки, показания к применению, методы и критерии эффективности лечебного питания. Также представлен краткий обзор диет, которые используются онкологическими пациентами, и составлен список антиканцерогенных продуктов.

Ключевые слова: антиканцерогенные продукты, диета, нутритивная поддержка, онкологический больной, профилактика рака, питание.

Nutrition as an important component of treatment and rehabilitation in cancer patients

T.F. Tatarchuk, E.G. Manzhalii, D.V. Pominchuk, T.S. Shevchuk

The article deals with the importance of nutritional support for cancer patients. The high frequency of malnutrition and impaired absorption of macro and micronutrients in cancer patients and, which, at its maximum, is anorexia-cachexia syndrome, is the direct cause of the patient's death. The progression of the tumor process is always accompanied by a violation of nutritional status, which is manifested in changes in weight, weakness, decreased physical activity, and disorders of the digestive system. It is estimated that about half of cancer-related deaths can be prevented, many of which are due to diet and lifestyle. Dietary factors can be involved in the initiation of tumor growth (carcinogens), promote growth, or have protective activity against the development of cancer. Therefore, nutritional support is one of the important components of a multidisciplinary approach in the treatment of cancer.

Based on the analysis of the literature, the main tasks of nutritional support, indications, methods and criteria for the effectiveness of therapeutic nutrition are determined for the practitioner, a brief overview of the diets that are used by cancer patients is presented, and a list of anticarcinogenic products is compiled.

Key words: anticarcinogenic products, diet, nutritional support, cancer patient, cancer prevention, nutrition.

Харчування як важлива складова лікування та реабілітації онкологічних пацієнтів

Т.Ф. Татарчук, Е.Г. Манжальї, Д.В. Помінчук, Т.С. Шевчук

У статті розглянуто важливість нутритивної підтримки для онкологічних хворих. Висока частота недостатності харчування і порушення процесів усмоктування макро- та мікронутрієнтів в онкологічних хворих, що у своєму максимальному прояві призводять до синдрому анорексії-кахексії. Це є безпосередньою причиною смерті пацієнта.

Прогресування пухлинного процесу завжди супроводжується порушенням нутритивного статусу, що приводить до зміни маси тіла, слабкості, зменшення фізичної активності, порушень з боку травної системи. Вважається, що близько половини пов'язаних з раком смертей можна запобігти, багатьом з яких – завдяки дієті та способу життя. Дієтичні фактори можуть брати участь в ініціації росту пухлини (канцерогени) або володіти протективною активністю внаслідок розвитку раку. Тому нутритивна підтримка – це одна з важливих складових мультидисциплінарного підходу у лікуванні онкопатології.

На підставі проведеного аналізу літератури для практичного лікаря визначені основні завдання нутритивної підтримки, показання до застосування, методи та критерії ефективності лікувального харчування. Також наведений короткий огляд дієт, які використовуються онкологічними пацієнтами, і складений список антиканцерогенних продуктів.

Ключові слова: антиканцерогенні продукти, дієта, нутритивна підтримка, онкологічний хворий, профілактика раку, харчування.

Изменение подходов к ведению онкологических больных заметно улучшило результаты лечения и качество жизни пациентов в последнее десятилетие. При этом важная роль отводится поддерживающей терапии, которая включает в себя нутритивную поддержку.

Прогрессирование опухолевого процесса часто сопровождается нарушением нутритивного статуса, что проявляется в изменении массы тела, слабости, уменьшении физической активности, нарушениях со стороны пищеварительной системы [1].

По данным отчета Европейского общества парентерального и энтерального питания (ESPEN), частота недостаточности питания у онкологических больных колеблется от 46% до 88% и в своем максимальном проявлении (синдром анорексии-кахексии) является непосредственной причиной смерти.

Питание – это самый мощный инструмент заботы о вашем здоровье, который является частью стратегии замедления старения и здорового долголетия [2].

Хотя существует общая этиология, но различные факторы влияют на развитие каждого типа онкологических заболеваний. По этой причине взаимосвязь между диетой и онкологией сложная и переменчивая; диетические факторы могут участвовать в инициации роста опухоли (канцерогены) или обладать протективной активностью вследствие развития рака [3, 4].

Считается, что около половины связанных с раком смертей можно предотвратить, многие из которых благодаря диете и образу жизни. Давно известно, что некоторые компоненты продуктов питания обладают канцерогенным потенциалом. Например афлатоксин – канцероген, вызывающий рак печени. Он со-

держится в плесени, может расти на зерне и орехах, хранящихся в неподходящих условиях. Другие канцерогены, такие, как алкалоиды, производные бензола или N-нитрозосоединения, встречаются в природе в продуктах питания или образуются в процессе приготовления или консервации.

Питание может играть определенную роль в развитии опухолевого роста путем увеличения репликации клеток. Это действие может быть вызвано разными продуктами, такими, как алкоголь, или диетой с высоким содержанием жира, простых углеводов и калорий. Диета и масса тела могут также влиять на рост раковых клеток через производство гормонов в организме, например, эстрогены играют очень большую роль в патогенезе развития рака грудной железы [5].

Питание является одним из факторов, которые увеличивают или уменьшают риск развития рака.

Нутритивная поддержка – одно из важных составляющих мультидисциплинарного подхода в лечении онкопатологии

Питание является важным аспектом лечения больного раком с момента установления диагноза. Многие аспекты онкологии могут влиять на состояние нутритивного статуса пациента. Нарушения нутритивного статуса пациента может, в свою очередь, влиять на реакцию организма на лечение, чувствительность и на переносимость химиотерапии, объем необходимого лечения, восстановление после лечения и качество жизни.

Диетологи, работающие в онкологии, играют жизненно важную роль в обеспечении того, чтобы аспекты питания пациентов были неотъемлемым компонентом междисциплинарной помощи и все больные с онкологией получали необходимую диетическую поддержку. Национальный институт здравоохранения и передового опыта рекомендует, чтобы диетологи, работающие в онкологии, были практиками базового или продвинутого уровня, которые знают о влиянии заболевания на лечение, а также комплексные потребности таких пациентов, чтобы иметь возможность обеспечить высокий уровень необходимой медицинской помощи. Этот критерий подлежит экспертной оценке в Национальной службе здравоохранения. Диетологи должны работать в тесном сотрудничестве с другими членами команды, чтобы удовлетворить потребности пациента [5].

Здоровый человек, который не болеет онкологическими заболеваниями, и так находится в состоянии дефицита нутриентов, а особенно население Украины.

Люди с онкологией подвержены высокому риску истощения из-за физических и психологических последствий как заболевания, так и его лечения по следующим причинам:

- У некоторых больных раком может наблюдаться длительный катаболический ответ на наличие опухоли, что приводит к истощению мышц и потере массы тела [6].
- Физические симптомы, например боль, дисфагия, рвота и диарея, могут ухудшить потребление пищи, или усвоение питательных веществ, или увеличить потери питательных веществ.
- Психологические последствия диагностики рака могут спровоцировать состояние тревожности и/или депрессии и снижение аппетита.

Лечение рака часто приводит к выраженным и изнурительным побочным эффектам. Приблизительно у 40% больных раком было обнаружено значительное белковое энергетическое недоедание [7]. У больных раком недоедание также может иметь значение в прогнозе эффективности лечения, поскольку дозы химиотерапии основаны на показателях массы тела, а пациентам с недостаточной массой тела могут не назначать оптимальные дозы. Поэтому профилактика и коррекция недостаточности питания для поддержания физиче-

ской силы и удовлетворительного качества жизни как можно дольше являются важными задачами при лечении больного онкологией. Способы и методики, которыми это достигается, варьируются в зависимости от индивидуальных клинических обстоятельств.

Общие аспекты нутритивной поддержки онкологических пациентов

Диетическая помощь больным раком может варьироваться от предоставления рекомендаций по здоровому питанию для людей, которые успешно восстановились после лечения, до предоставления полной искусственной питательной поддержки тем, кто находится в критическом состоянии или не в состоянии полностью удовлетворить свои потребности в питании [5].

На практике большинству людей потребуются различные степени вмешательства в питание на протяжении всего лечения и прогрессирования заболевания. Важно рассмотреть весь план лечения больного раком, поскольку это может включать в себя многие недели или месяцы различных видов лечения. Энтеральное питание компенсирует энергопотребность кишечного эпителия, усиливает мезентериальный кровоток и защищает стенку кишки от реперфузионных осложнений. При длительном отсутствии энтерального питания происходит атрофия ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани, что играет ключевую роль в снижении защиты от транслокации микроорганизмов кишечника в портальный и системный кровоток.

Именно энтеральное питание поддерживает ассоциированную с кишечником лимфоидную ткань, что становится профилактикой избыточной колонизации тонкой кишки и транслокации бактерий и эндотоксинов в портальный кровоток.

Очень важно поддерживать пациента после оперативного вмешательства, что, зачастую, идет либо первым, либо вторым этапом комплексного лечения онкологических заболеваний. Современная концепция «улучшенной послеоперационной реабилитации» направлена на минимизацию времени пребывания пациента в стационаре и рассматривает периоперационную нутритивную поддержку как неотъемлемую составляющую мультимодального «fast track» подхода.

Нутритивная поддержка проводится с лечебной целью в период повышенной потребности организма в энергетическом и пластическом обеспечении.

Доказанные эффекты нутритивной поддержки (уровень доказательности: «А» (высокий) – мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований; «В» (средний) – когортные исследования и исследования типа случай-контроль; «С» (низкий) – неконтролируемые исследования и консенсусы специалистов):

1. Удовлетворение потребностей организма макронутриентами (белки, жиры, углеводы), микронутриентами (витамины, микроэлементы) и фармаконутриентами (антиоксиданты, глутамин) – «В».
2. Восстановление азотистого баланса в организме – «В».
3. Сокращение частоты раневой инфекции и нозокомальных инфекционных осложнений – «В».
4. Сокращение частоты и тяжести послеоперационных осложнений, включая полиорганную недостаточность, – «С».
5. Уменьшение длительности пребывания больного в палате интенсивной терапии, а также времени госпитализации – «В».
6. Снижение летальности – «В».
7. Повышение качества жизни – «С».
8. Профилактика и лечение недостаточности питания на фоне химио- и химиолучевой терапии – «С».
9. Профилактика и лечение рак-ассоциированной недостаточности питания – «С».

10. Возможность проведения полноценной цитотоксической химиотерапии и/или лучевой терапии, а также улучшение их переносимости – «С».

Скрининг и мониторинг пациентов для назначения нутритивной поддержки

Своевременное выявление пациентов из группы риска нарушения питательного статуса позволяет защитить больного от прогрессирующей потери массы тела. Скрининг и мониторинг недостаточности питания должны проводиться на протяжении всего времени лечения онкологического больного. С этой целью можно использовать индекс нарушения питания по Budzy G.P. (ИНР), который рассчитывается по формуле:

$$\text{ИНР} = 1,519 \times \text{уровень Альбумина (г/л)} \times \frac{\text{М тела (кг) исходная}}{\text{М тела (кг) в наст. момент}}$$

При значении ИНР >97,5 – нет нутритивной недостаточности, ИНР от 83,5 до 97,5 – средняя степень недостаточности питания, ИНР <83,5 – тяжелая степень недостаточности питания.

Основные задачи нутритивной поддержки:

- вне зависимости от профиля пациента – снижение каталитической реакции организма;
- восполнение энергетических затрат;
- обеспечение реализации эндогенного пластического потенциала.

Для решения этих задач назначают пациентам сбалансированное питание с увеличением в рационе определенных типов продуктов.

Диетическая профилактика рака

В 1981 году Doll & Peto предположили, что около трети случаев рака в западных странах может быть связано с диетическими факторами – и это до 70% случаев рака толстой кишки, грудной железы и предстательной железы, развитие которых можно предотвратить путем изменения рациона [8]. Этот вопрос был всесторонне рассмотрен в крупном отчете Всемирного фонда исследования рака (WCRF) совместно с Американским институтом рака (AICR) (WCRF / AICR, 2007). Отчет подтвердил, что существует много связей между диетой и развитием онкологии, как причинно-следственная, так и защитная. Связь сложна и, учитывая качество имеющихся доказательств, трудно описать четкую доказательную базу.

Исследование у 29 564 женщин показало, что выполнение шести из девяти рекомендаций WCRF за 17-летний период привело к снижению риска развития рака на 22% по сравнению с показателями женщин, которые не выполняли никаких рекомендаций [9].

Диетические рекомендации по профилактике рака, основанные на докладе Всемирного фонда исследования рака (WCRF) о продуктах питания «Питание, физическая активность и профилактика рака: глобальная перспектива» [10]

- 1) Будьте как можно стройнее и в пределах нормального диапазона массы тела.
- 2) Физическая активность как часть повседневной жизни.
- 3) Ограничьте потребление калорийных продуктов питания. Избегайте сладких напитков.
- 4) Ешьте в основном продукты растительного происхождения.
- 5) Ограничьте употребление красного мяса и избегайте обработанного мяса.
- 6) Ограничьте употребление алкогольных напитков.
- 7) Ограничьте употребление пищевой соли.
- 8) Избегайте заплесневелых злаков и бобовых (минимизировать воздействие афлатоксинов из заплесневелых злаков (зерна) или бобовых).

9) Для матерей: детей кормить грудью (данные о раке и других заболеваниях свидетельствуют, что длительное, исключительно грудное вскармливание защищает как мать, так и ребенка).

10) Пациентам, которые прошли комплексное лечение онкологического заболевания, нужно следовать международным рекомендациям для профилактики рака.

Краткий обзор диет, которые используются онкологическими пациентами

Многие люди, больные раком, испытывают желание попробовать нетрадиционные лекарства, в том числе альтернативные и комплементарные диеты, в надежде на излечение или ремиссию. Согласно концепции альтернативных диет, с их помощью можно лечить рак или полностью излечиться. Логическое обоснование применения этих диет понятно: столкнувшись с опасностью для жизни, люди попробуют все, что, по их мнению, может улучшить их шансы на хороший прогноз выживаемости. Но не было проведено рандомизированных контролируемых испытаний для оценки пользы таких диет [11].

Кроме того, больные раком могут не знать о потенциальных рисках использования дополнительных и альтернативных лекарств или не всегда информировать своего врача об их использовании [12].

В качестве альтернативы пациенты могут выбрать изменение образа жизни с целью устранения негативного влияния комплекса лечения онкологии на качество жизни. Проблема многих альтернативных и дополнительных диет заключается в том, что они с большей вероятностью ухудшают питание, чем улучшают его [13–15]. Такие диеты, как правило, имеют ряд общих черт:

- вегетарианство или веганство;
- содержание большого количества сырой пищи;
- пропаганда использования органических продуктов питания;
- низкое содержание жира;
- низкое содержание сахара или отсутствие сахара;
- низкое содержание соли;
- ограничение употребления или отказ от молочных продуктов;
- ограничение употребления обработанных пищевых продуктов и напитков, содержащих кофеин;
- использование минеральных добавок без доказательной базы или сомнительного происхождения;
- интервальное голодание;
- голодание.

В результате эти диеты часто имеют низкую энергетическую плотность из-за низкого содержания жира и углеводов. Поэтому людям может быть трудно есть достаточно для удовлетворения своих потребностей, особенно если у них есть проблемы с питанием или глотанием, связанные с заболеванием или его лечением. Ограничение выбора пищи может привести к дисбалансу в рационе. Использование мегадоз витаминов и минералов может привести к другим нарушениям питания и даже может быть опасным для здоровья. Безопасные верхние границы нормы для витаминов и минералов описаны в отчете Агентства по пищевым стандартам по этому вопросу (EVM, 2003).

Важно, чтобы диетологи знали, что у пациентов может возникнуть соблазн попробовать или они уже придерживаются альтернативных или дополнительных диет. В этой ситуации роль диетолога заключается в том, чтобы выяснить, хочет ли пациент обсудить свое диетическое питание и изменить какой-либо аспект своего рациона [16, 17].

Примеры альтернативных и дополнительных диет, которые часто используют онкологические больные:

1. Диета Бристольского онкологического центра

Центр считает, что в рамках целостного подхода диета и пищевые добавки имеют важное значение и могут оказать влияние на выздоровление за счет повышения эффективности и снижения побочных эффектов лечения онкологии, улучшения самочувствия и, в некоторых случаях, продления выживаемости.

Основные составляющие диеты:

- Свежие фрукты и овощи.
- Органические продукты.
- Цельные зерновые.
- Органическая птица, яйца, дичь и рыба в умеренных количествах.
- Фасоль и бобы.
- Свежевыжатые фруктовые и овощные соки.
- Добавки витамина С, бета-каротина, комплекса витаминов В, селена, цинка.

2. Безмолочная диета

Основной посыл заключается в том, что молоко и молочные продукты способствуют развитию рака, особенно рака грудной железы и простаты.

Основные составляющие диеты:

- Соевые продукты, включая соевое молоко, которые заменяют молочные продукты в рационе.
- Увеличение потребления фруктов и овощей (предпочтительно органических).
- Ограничение употребления обработанных продуктов, включая мясо, масла, очищенные крахмалистые продукты, алкоголь и газированные напитки.

3. Герсон-терапия (альтернатива)

Цель состоит в том, чтобы стимулировать собственную защитную систему организма для преодоления рака. Необходимо как питательная, так и детоксикационная части терапии.

Основные составляющие диеты:

- Веганские свежие фрукты и овощи.
- Свежеприготовленные фруктовые и овощные соки.
- Добавки пищеварительных ферментов, ниацин, печеночные капсулы, йод, экстракт щитовидной железы, соединения калия и витамин В₁₂ для инъекций.
- Кофейные клизмы.

4. Интервальное голодание

Интервальное голодание означает, что вы едите в строго установленный период времени, обычно это интервал в 8–10 ч («окно питания»), и не едите все оставшееся время (14–16 ч соответственно, «окно голодания»).

Для многих людей польза интервального питания заключается в удобстве контроля над потребляемыми калориями – вместо 3–4 приемов пищи небольшими порциями большинство людей, практикующих интервальное голодание, предпочитают 1–2 приема пищи с большими порциями, что позволяет им чувствовать себя более сытыми и есть меньше. Но этот тип питания хорошо подходит для снижения массы тела, но не подойдет онкологическим пациентам, учитывая, что необходимо регулировать процессы пищеварения, контролировать побочные эффекты от химиотерапии и поддерживать достаточную массу тела.

В рацион, снижающий риск развития рака, рекомендовано включать:

1. Сырые овощи или немного притушенные (600 г в сутки) как источник клетчатки и многих антираковых агентов. Это *свекла, тыква, красный перец, томаты и крестоцветные*. Капуста брокколи снижает воспаление и риск возникновения рака толстой кишки, а также желудка [18, 19].

2. *Помидоры*. Лечение ликопином из помидоров значительно уменьшает степень мутаций, снижает перекисное окисление липидов при раке желудка. Ликопин препятствует хеликобактер пилори-индуцированному увеличению продукции активных форм кислорода и изменению клеточного цикла в эпителиальных клетках желудка. Мета-анализ, проведенный в Китае, подтверждает обратную взаимосвязь между потреблением томатов и риском возникновения рака желудка. Ученые из Азии (где из-за повышенного употребления соли высокий риск заболеваемости раком желудка) рассматривают ликопин как очень перспективное вещество для профилактики рака желудка. А также в Азии намереваются внести употребление ликопина в национальные рекомендации [20].

3. Листовую зелень (*зеленый салат, укроп, петрушка, салат айсберг*) как источник фолатов, дефицит которых может наблюдаться при онкопатологии. Низкий уровень фолатов (недостаточное употребление в пищу свежих зеленолистных растений) ассоциирован с высоким риском развития рака толстого кишечника и грудной железы. При высоком уровне потребления алкоголя этот риск суммируется. Анализ 195 случаев sporadического рака толстой кишки и показателей 195 добровольцев-ровесников продемонстрировал, что уровень фолатов ниже у больных раком толстой кишки; величины витамина В₁₂ не различались в основной и контрольной группах. То есть в колоректальном карциногенезе большую роль играет сниженный метаболизм фолиевой кислоты [21–23].

➤ Адекватное потребление фолиевой кислоты предохраняет и от рака грудной железы. Особенно ярко защитный эффект проявляется в популяции с полиморфизмами генома, ассоциированными с нарушениями обмена фолатов. Выявление этих полиморфизмов в детстве и пожизненная коррекция фолатов (зеленолистная диета, витаминные комплексы) нивелируют генетический компонент. Это подтверждено девятилетним наблюдением у 62 739 женщин в период менопаузы; из них в 1812 случаях развился рак грудной железы [24].

4. Несладкие фрукты (200–300 г) и ягоды. Это *сливы, нектарины, персики*. При лабораторном изучении косточковые фрукты показали свою эффективность в борьбе против рака груди и холестерина [25]. *Малина*: эллаговая кислота, которая содержится в малине, противостоит двум наиболее известным факторам стимуляции роста кровеносных сосудов: васкулярно-эндотелиальному фактору роста и ТФР [26].

Еще одним натуральным антираковым продуктом является *вишня*, в составе которой есть глюконовая кислота, вещество, способное очистить организм, способствуя удалению ксеноэстрогенов. Синие ягоды (*черника, голубика, ежевика, клюква*) содержат антоцианидины и проантоцианидины, молекулы которых способны принудить клетки опухоли совершить самоубийство (апоптоз). В лабораторных условиях эти вещества активно действовали на несколько клеточных линий и были, в частности, эффективны в отношении клеток рака кишечника.

Птеростильбен (по данным ученых из Национального Морского Университета Гаосюн в Тайване) из ягод черники и *винограда* (не из БАД, а в свежем виде) является эффективным противоопухолевым агентом, который подавляет индуцируемую синтазу оксида азота (iNOS), снижая воспаление. Предполагается, что птеростильбен является новым функциональным агентом, способным предотвратить ассоциированную с воспалением опухоль [27].

5. *Апельсины, мандарины, лимоны, грейпфруты* содержат противовоспалительные флавоноиды. Они также стимулируют выведение канцерогенов печенью. Доказано, что флавоноиды тангетин и нобилетин из кожуры мандаринов проникают в клетки опухоли мозга, способствуют их апоптозу, а также

снижают потенциальную способность проникать в соседние ткани (удостоверьтесь, что мандарины не обработаны химическими веществами, если вы используете кожуру) [28].

6. *Морковь, яблоки, сладкий картофель*, разновидности *тыквы, томаты, хурма, персики, абрикосы, киви, свекла* и все виды ярко окрашенных овощей и фруктов (оранжевые, красные, желтые, зеленые) содержат клетчатку, витамины А, С и ликопен, которые обладают способностью ингибировать рост клеток нескольких видов рака *in vitro*, включая клетки глиомы мозга [22].

7. *Рамбутан* обязательно. Экзотические плоды рамбутана (*Nephelium lappaceum*) содержат все витамины группы В, кальций, фосфор, железо, никотиновую кислоту и витамин С, пищевые волокна, необходимые для кишечника.

Обладает омолаживающим действием. Это сильнейший антиоксидант, способный нейтрализовать вредное воздействие свободных радикалов, которые провоцируют развитие раковых клеток и ускоряют процессы старения. Сегодня ведутся научные исследования, изучающие роль рамбутана в противораковой терапии [24].

8. *Чеснок и лук-порей*. Жирорастворимые аналоги витамина В₁ – аллитиамины (от лат. *Allium* – чеснок) – М. Fujiwara обнаружил в 1954 году в известных своими иммуномодулирующими свойствами растениях – чесноке, луке и луке-пореи [29, 30].

9. Сырые орехи (*миндаль, pekan, кешью, фундук*) – их лучше есть как снеки между приемами пищи. Они вообще не повышают уровень глюкозы в крови.

10. Свежее *оливковое масло холодного отжима* в любом количестве как самый полезный жир для окислительных процессов в печени, а также для сосудов и снижения уровня воспаления. Оно содержит также секоиридоиды и лигнаны – хорошо известные антиоксиданты, действие которых связывают с замедлением развития рака [31–36].

11. Каши (не более 2–3 столовых ложек на прием пищи). На выбор – *бобовые, фасоль, гречневая крупа, киноа, овсянка цельнозерновая*. Каша должна быть холодной, лучше – из холодильника.

Нехватка в питании пищевых волокон существенно повышает риск возникновения таких опухолей, как рак грудной железы и матки у женщин. Цельнозерновые каши, а также горох, фасоль, другие бобовые, содержат фитиновую кислоту и лигнины, у которых выявлена противоопухолевая активность. Ферментированный *коричневый рис* также может снижать риск возникновения опухолей, связанных с воспалением, на 20–35% [37, 38].

12. *Белое мясо птицы вареное* (2 раза в неделю). Жарить и запекать нельзя [39].

13. *Рыбу жирную* вареную 150 г в неделю. Много рыбы употреблять в пищу – плохо, и мало – тоже плохо [40–42].

14. *Яйца вареные* (3–4 шт. в неделю). Желательно яйца деревенских кур.

15. *Кофе* – 1–2 чашки в сутки. Окислительные стресс-опосредованные повреждения ДНК связаны с развитием рака. При делении поврежденных клеток копирование ДНК и клеточный метаболизм нарушаются. Таким образом, мутации являются важным фактором в процессе канцерогенеза, а окислительное повреждение может привести к канцерогенезу. Кофе снижает риск развития рака за счет уменьшения окислительного повреждения ДНК в модели рака толстой кишки [43].

16. *Стакан органического кефира или ряженки* для нормализации микробиома кишечника. Ферментированные *сыры* в небольших количествах, такие, как моцарелла, буффала, козий, болгарская брынза.

В кисломолочных продуктах содержатся пробиотики. Установлено, что пробиотики ингибируют рост клеток опухоли толстой кишки. Стимуляция ими перистальтики кишечника также снижает риск возникновения опухоли

толстой кишки, уменьшая время контакта эпителия пищеварительного тракта с канцерогенами. Пробиотики также играют роль в удалении токсинов. Кроме того, в исследованиях корейских ученых, проведенных в 2006 году, показано, что пробиотики повышают эффективность иммунной системы, в частности, увеличивают количество NK-клеток [38].

17. Напиток из *цикория* как пребиотик – источник питания для полезной микрофлоры.

18. *Какао* или *темный шоколад* (с содержанием какао более 70%) содержит ряд антиоксидантов, проантоцианидинов и полифенолов. Последних в одной дольке шоколада содержится вдвое больше, чем в стакане красного вина, и так же много, как и в чашке зеленого, правильно заваренного чая. Молекулы этих веществ замедляют рост опухолевых клеток и ограничивают ангиогенез. Можно 15 г в сутки.

19. *Сыр тофу* в незначительных количествах. Соя также содержит сильные фитосоединения, которые блокируют распространение рака. Речь идет о соевых флавоноидах (в первую очередь это генистеин, дайдзин и глицитин).

20. *Грибы шиитаке, мaitake, каваратаке и энokitake* – входят в основной рацион питания. Теперь их включают и в рацион больных, проходящих курс химиотерапии [40–42]. Эти грибы содержат вещество лентинин, которое наряду с другими полисахаридами стимулирует иммунную систему.

В лаборатории Ришара Беливо изучали свойства различных грибов с точки зрения их способности противостоять раку грудной железы. Как показывают проведенные в японских университетах исследования, количество и активность иммунных клеток многократно возрастает у пациентов, принимающих грибные экстракты; иммунная активность клеток при этом увеличивается даже внутри самой опухоли [44].

21. *Зеленый чай*. Содержит защитные полифенолы, называемые катехинами. Один из них, эпигаллокатехин галлат (ЭГКГ), относится к числу самых сильных пищевых молекул, не дающих раковым клеткам создавать новые кровеносные сосуды. Эффективно пить от 3 до 6 чашек зеленого чая [4, 44].

22. *Специи и травы* обязательно: *Куркума*: в лабораторных условиях доказано, что куркумин предотвращает рост многих видов рака, например, рака печени, желудка, толстой кишки, грудной железы, яичников, а также лейкемии. Кроме того, он блокирует рост кровеносных сосудов и заставляет раковые клетки умирать, провоцируя апоптоз – самоубийство клеток. *Шафран, тимьян, орегон, розмарин, мята, пустырник, базилик, петрушка и сельдерей*, из семейства губоцветных, к которому относят пустырник, мяту, майоран, тимьян, орегон, базилик и розмарин. Все эти травы богаты жирными кислотами терпенового ряда, которые придают им особенный аромат.

Терпены, как показывают исследования, воздействуют на широкий спектр опухолей, уменьшая распространение раковых клеток или вызывая их гибель. Один из терпенов – карнозол (в розмарине) – влияет на способность раковых клеток поражать соседние ткани. Когда рак не способен распространяться, он теряет свою агрессивность. Кроме того, исследователи из Национального института рака продемонстрировали, что прием экстракта розмарина помогает химиотерапевтическим препаратам проникать в раковые клетки. В тканевых культурах карнозол снижает устойчивость клеток рака грудной железы к воздействию химиотерапии [45–50].

23. *Петрушка и сельдерей*: в них содержится апигенин – вещество, мощно противодействующее образованию новых кровеносных сосудов, необходимых для роста опухоли. Терапевтический эффект возникает даже при употреблении петрушки в обычных дозах [28].

24. *Морские водоросли*. Фукоидан (содержится в морской капусте и водорослях вакаме) стимулирует иммунные клетки, включая клетки-киллеры [51, 52]. Фукоксантин, окрашивающий водоросли в бурый цвет, блокирует рост раковых

клеток в простате. Этот каротиноид еще эффективнее, чем его родственник ликопен.

25. Дополнительно – *нутрицевтики с магнием и витамином D₃* или те, которые необходимы будут пациенту в зависимости от его нутритивного статуса. В 2013 году ученые Университета Гифу (Япония) продемонстрировали, что дефицит магния связан с нарушением стабильности генома, повышая мутации ДНК. А снижение потребления магния связано с риском рака толстой кишки. Магний подавляет обусловленный воспалением рак толстой кишки [53].

Витамин D₃ потенцирует действие цитостатика в опухоли, пролонгирует терапевтический эффект и позволяет минимизировать нагрузку базовым химиопрепаратом. Активный метаболит витамина D₃ – кальцитриол (1α-25-дигидроксивитамин D₃) – также обладает выраженным противоопухолевым эффектом *in vitro* и *in vivo*. Кальцитриол ингибирует рост и развитие раковых образований, используя различные механизмы. Продуктом с максимальным источником витамина D₃ является жир печени трески [54–56].

Рекомендуется полностью исключить из рациона:

1. Все сладости, рафинированные масла, алкоголь, колбасы, трансжиры, мучные и макаронные изделия, приготовленный картофель, чипсы, хлеб, сухофрукты, каши быстрого приготовления, мед, супы, сою, сладкие фрукты, также все жареное, печеное, копченое, долго хранившееся. Копченые изделия – это прямая угроза нашему организму, в который из копильного дыма неминуемо попадает канцероген бензопирен и другие явно нежелательные вещества. Они обнаружены в копченых колбасах, окороках, корейке, шпротах,

сельди холодного копчения, а также в сухофруктах, сушеных с помощью дыма.

Избыточное потребление рафинированного сахара и продуктов из пшеничной муки стимулирует воспалительные процессы и рост клеток посредством выброса инсулина и индукции синтеза ИФР. А также избыточное употребление жирных кислот омега-6 с маргарином, растительными маслами (включая модифицированные жиры); животными жирами (мясо, молочные продукты, яйца), ставшими несбалансированными вследствие отступления от натуральных методов ведения сельского хозяйства.

2. Корицу. Любители корицы должны помнить, что корица содержит кумарин. А именно кумарин и его производные являются антагонистами витамина К, которые блокируют в печени синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови, что может повышать кальцификацию сосудов.

3. Повышенное употребление соли – является сильным и доказанным независимым фактором риска развития рака желудка. Поэтому сокращение потребления соли и соленых продуктов (до 2–5 г соли в сутки) является практической стратегией профилактики опухоли. К соленым продуктам относятся соленое мясо, маринованные и консервированные овощи. Однако полностью соль исключать нельзя, а нужно употреблять 2–5 г в сутки, согласно рекомендациям ВОЗ. Большое количество соли в рационе повышает артериальное давление. Но и ее полное исключение также повышает артериальное давление.

4. Чтобы защититься от рака, необходимо ограничить контакты с токсическими факторами окружающей среды, в том числе и воздействие электромагнитных полей мобильных телефонов.

Антиканцерогенная корзина продуктов

1. Необходимо сбалансированное питание (3–4 раза в сутки) небольшими порциями (максимальный прием за 1 раз – 250–300 г, перекус – 80–100 г).

2. Исключить переедание (увеличение объема содержимого желудка повышает частоту эпизодов спонтанного расслабления нижнего пищеводного сфинктера), сон после еды и «перекусывание» в ночное время.

3. Пищу следует принимать не спеша, ужин (необильный) – не позже чем за 3 ч до сна.

4. Температура приготовленной еды должна быть не менее 15 °С и не более 60 °С.

5. Блюда следует готовить на пару, тушить, варить, запекать в фольге (или без), можно употреблять и в сыром виде.

6. Антиканцерогенная тарелка состоит на одну половину из овощей и зелени, на вторую – делится на 3 равные части и включает: цельные злаки и бобовые, белковые продукты, фрукты и ягоды.

ПРОДУКТЫ	РЕКОМЕНДУЕТСЯ	ЗАПРЕЩАЕТСЯ
Мясо и мясные изделия (можно употреблять в минимальном количестве и только органические)	Мясо отварное, паровые котлеты, биточки, фрикадельки (телятина – 1 раз в месяц, курица, индейка, кролик – 2–3 раза в неделю)	Жареное и жирное мясо, сосиски, копченые колбасы, консервы, баранина, жирная свинина, а также мясо гуся, утки и дичи
Рыба (3–4 раза в неделю)	Нежирные сорта речной и морской рыбы (хек, минтай, треска, судак, карп, скумбрия, сардины, печень трески, окунь) без кожи. Вымоченная сельдь	Консервы, рыба жареная, копченая. Соленая – ограниченно
Яйца	До 3–4 в неделю – некрутые, всмятку, в виде паровых омлетов, пашот	Жареные яйца, при желчнокаменной болезни – сырые яйца
Супы	Супы-пюре и супы овощные, крупяные	Наваристые бульоны – мясные, рыбные, грибные
Молочные и кисломолочные продукты	Растительное молоко: миндальное, кокосовое (если необходимо), йогурт без добавок, ряженка, творог (не более 5% жирности), сычужный сыр (сулугуни, моцарелла, овечий, адыгейский, буффала)	Жирное молоко, твердый сыр – ограниченно
Овощи (в отварном и сыром виде)	Картофель молодой, батат, свекла, кабачки, патиссоны, цуккини, цветная капуста, брокколи, романеско, тыква, листовые салаты, огурцы, перец сладкий, лук-порей, чеснок молодой, горошек, сельдерей, петрушка, грибы шиитаке, морские водоросли	Маринованные и консервированные овощи

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Фрукты, ягоды в сыром и замороженном виде	Ягоды все, яблоки (зеленые – 1), грейпфрут, рамбутан, персики, мандарины, сливы, абрикосы, хурма, авокадо, черный виноград, киви	Сырые фрукты, при наличии болевого синдрома – ограниченно и в вареном виде. Ограниченно – арбуз
Напитки	Артезианская вода, зеленый чай (до 5 чашек в день), натуральный кофе (1–2 чашки в день), какао, цикорий, чай из мяты, липы	Холодные и газированные напитки, концентрированные соки, растворимый кофе, алкогольные напитки
Семена и орехи сушеные	Семена перемолотого льна, тимьян, куркума, шафран, орегон, орехи – грецкие, миндаль, кедровые, фундук, бразильский, пекан	Жареные орехи, арахис
Каши, бобовые	Каши цельнозерновые: нектислые сорта ягод, гречневая, ячневая, киноа, амарант, перловая, бурый и черный рис, булгур, чечевица, коричневая фасоль и горошек (немного) в виде паштета, нут. Крупы, предварительно замоченные в течение 8 ч	Манная, кукурузная, пшенная каша. Все хлопья быстрого приготовления
Мучные изделия, сладости, сахар, соль	Хлеб цельнозерновой, бездрожжевой на закваске, макаронные изделия (ограниченно) из твердых сортов пшеницы, зефир из яблочного пюре, здоровые конфеты со 100% какао и сушеных фруктов. Черный шоколад (15 г) с содержанием какао 70–80%	Сдоба, печенье, кондитерские изделия с кремом, варенье, мороженое, сахар
Масло	Оливковое, рапсовое, кокосовое	Свиной жир, спред, маргарин, сливочное масло, сало. Ограничить соль

Сведения об авторах

Татарчук Татьяна Феофановна – Медицинский центр «Verum Expert Clinic», 03039, г. Киев, ул. Демеевская, 13.
E-mail: info@verum.ua

ORCID: 0000-0002-5498-4143

Манжалий Элина Георгиевна – Медицинский центр «Verum Expert Clinic», 03039, г. Киев, ул. Демеевская, 13.
E-mail: info@verum.ua

ORCID: 0000-0003-0920-4627

Поминчук Денис Владимирович – Медицинский центр «Verum Expert Clinic», 03039, г. Киев, ул. Демеевская, 13.
E-mail: info@verum.ua

ORCID: 0000-0002-6179-2609

Шевчук Татьяна Сергеевна – Медицинский центр «Verum Expert Clinic», 03039, г. Киев, ул. Демеевская, 13.
E-mail: info@verum.ua

ORCID: 0000-0002-2308-3596

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ravdin, P. M., K. A. Cronin, N. Howlader, et al. «The Decrease in Breast-Cancer Incidence in 2003 in the United States,” *New England Journal of Medicine* 356, no. 16 (2007): 1670-74.
2. Richard B liveau, Denis Gingras Foods That Fight Cancer: Preventing Cancer Through Diet (New York: Random House, 2006).
3. Fidler, I. J. “Angiogenic Heterogeneity: Regulation of Neoplastic Angiogenesis by the Organ Microenvironment,” *Journal of the National Cancer Institute* 93, no. 14 (2001): 1040-41.
4. Demeule, M., B. Annabi, J. Michaud-Levesque, et al. “Dietary Prevention of Cancer: Anticancer and Antiangiogenic Properties of Green Tea Polyphenols,” *Medicinal Chemistry Reviews-Online* 2 (2005): 49-58.
5. Joan Gandy. “Manual of dietetic practice” 2014 by The British Dietetic Association.
6. Alessandro Laviano, Luca Di Lazzaro and Angela Koverch “Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients” 2018. <https://doi.org/10.1017/S0029665118000459>
7. Bozzetti, Federico. (2008). Bozzetti FScreening the nutritional status in oncology: a preliminary report on 1000 outpatients. *SCRINIO Working Group. Support Care Cancer* 17: 279-284. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 17. 279-84. 10.1007/s00520-008-0476-3.
8. R. Doll et al “The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today” *Cancer Inst.* 1981 Jun; 66(6): 1191–1308.
9. James R. Cerhan, Dawn M. Grabric, Robert A. Vierkant, Carol A. Janney, Celine M. Vachon, Janet E. Olson, Larry H. Kushi, Thomas A. Sellers “Interaction of adolescent anthropometric characteristics and family history on breast cancer risk in a Historical Cohort Study of 426 families (USA)” *Cancer Causes Control.* 2004 Feb; 15(1): 1–9. doi: 10.1023/B:CACO.0000016566.30377.4e
10. Wiseman, Martin & Cannon, Geoffrey & Butrum, Ritva & Martin, Greg & Higginbotham, Susan & Heggie, Steven & Jones, Chris & Fletcher, Mark. (2007). Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Summary.
11. Cassileth, Barrie & Lusk, Edward & Guerry, DuPont & Blake, Alicia & Walsh, William & Kascius, Lauren & Schultz, Delray. (1991). Survival and Quality of Life among Patients Receiving Unproven as Compared with Conventional Cancer Therapy. *The New England journal of medicine.* 324. 1180-5. 10.1056/NEJM199104253241706.
12. Werneke U, Earl J, Seydel C, Horn O, Crichton P, Fannon D. Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients. *Br J Cancer.* 2004;90(2):408–413. doi:10.1038/sj.bjc.6601560
13. Knoop, K. T. B., et al. “Mediterranean Diet, Lifestyle Factors, and 10-Year Mortality in Elderly European Men and Women—The HALE Project,” *JAMA* 292 (2004): 1433-39.
14. Oldways Trust Mediterranean Diet Foundation US, “Mediterranean Diet: The Scientific Evidence” (2009). (Accessed March 15, 2009, at <http://www.oldwayspt.org/>)
15. Sofi, F., “Adherence to Mediterranean Diet and Health Status: Meta-Analysis,” *British Medical Journal* (2008).
16. Aggarwal, B. B., H. Ichikawa, P. Garodia, et al. “From Traditional Ayurvedic Medicine to Modern Medicine: Identification of Therapeutic Targets for Suppression of Inflammation and Cancer,” *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 10, no. 1 (2006): 87-118.
17. Ferlay, J., F. Bray, P. Pisces, et al., eds., WHO International Agency for Research on Cancer (IARC), IARC Cancer Epidemiology Database, Globocan 2000, Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide (Lyon, France: IARC Press, 2000).
18. Doris Lippmann, Carsten Lehmann, Simone Florian, Gitte Barkowitz, Michael Haack, Inga Mewis, Melanie Wiesner, Monika Schreiner, Hansruedi

- Glatt, Regina Brigelius-Floh, et al. "Glucosinolates from pak choi and broccoli induce enzymes and inhibit inflammation and colon cancer differently." *Food Funct.* 2014 Jun; 5(6): 1073–1081. Published online 2014 Apr 9.
19. Adriana Conzatti, Fernanda Carolina Telles da Silva Fres, Ingrid Dalira Schweigert Perry, Carolina Guerini de Souza. "Clinical and molecular evidence of the consumption of broccoli, glucoraphanin and sulforaphane in humans." *Nutr Hosp.* 2015; 31(2): 559–569. Published online 2014 Nov 30. doi: 10.3305/nh.2015.31.2.7685
20. Canene-Adams, K., et al., "Combinations of Tomato and Broccoli Enhance Antitumor Activity in Dunning r3327-h Prostate Adenocarcinomas," *Cancer Research* 67, no. 2 (2007): 836–43.
21. Baglietto, L., et al. "Does Dietary Folate Intake Modify Effect of Alcohol Consumption on Breast Cancer Risk? Prospective Cohort Study," *BMJ* 331, no. 7520 (2005): 80.
22. Thorand, B., et al. "Intake of Fruits, Vegetables, Folic Acid and Related Nutrients and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women," *Public Health Nutrition* 1, no. 3 (1998): 147–56.
23. Tjønneland, A., et al., "Folate Intake, Alcohol and Risk of Breast Cancer Among Postmenopausal Women in Denmark," *European Journal of Clinical Nutrition*, 60, no. 2 (2006): 280–86.
24. Lajous M., Lazcano-Ponce E., Hernandez-Avila M., et al. Folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intake and the risk of breast cancer among Mexican women. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2006; Mar; 15(3): – P. 443–448
25. Seeram, N., L. Adams, Y. Zhang, et al. "Blackberry, Black Raspberry, Blueberry, Cranberry, Red Raspberry, and Strawberry Extracts Inhibit Growth and Stimulate Apoptosis of Human Cancer Cells in Vitro," *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 54 (2006): 9329–39.
26. Labrecque, L., S. Lamy, A. Chapus, et al. "Combined Inhibition of PDGF and VEGF Receptors by Ellagic Acid, a Dietary-Derived Phenolic Compound," *Carcinogenesis* 26, no. 4 (2005): 821–26.
27. Mei-Ling Tsai, Ching-Shu Lai, Yen-Hui Chang, Wei-Jen Chen, Chi-Tang Ho, Min-Hsiung Pan. "Pterostilbene, a natural analogue of resveratrol, potentially inhibits 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene (DMBA)/12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)-induced mouse skin carcinogenesis" *Food Funct.* 2012 Nov; 3(11): 1185–1194. doi: 10.1039/c2fo30105a
28. Lamy, S., et al. "The Dietary Flavonols Apigenin and Luteolin Inhibit PDGF-Dependent Vascular Smooth Muscle Cell Migration," *Cancer Research*, in submission.
29. Khaw, K.-T., et al. "Combined Impact of Health Behaviours and Mortality in Men and Women: The EPIC-Norfolk Prospective Population Study," *PLoS Medicine* 5, no. 1 (2008): e12.
30. Hsing, A. W., A. P. Chokkalingam, Y.-T. Gao, et al. "Allium Vegetable and Risk of Prostate Cancer: A Population-Based Study," *Journal of the National Cancer Institute* 94, no. 21 (2002): 1648–51.
- Thomson, M., and M. Ali, "Garlic [*Allium sativum*]: A Review of Its Potential Use as an Anti-Cancer Agent." *Current Cancer Drug Targets* 3, no. 15 (2003): 67–81.
31. Owen, R. W., Haubner, R., Wurtele, G., Hull, E., Spiegelhalter, B., Bartsch, H. "Olives and Olive Oil in Cancer Prevention," *European Journal of Cancer Prevention* 13 (2004): 319–26.
32. Martin-Moreno, J. M., et al. "Dietary Fat, Olive Oil Intake and Breast Cancer Risk," *International Journal of Cancer* 58, no. 6 (1994): 774–80.
33. Stoneham, M., et al. "Olive Oil, Diet and Colorectal Cancer: An Ecological Study and a Hypothesis," *Journal of Epidemiology & Community Health* 54, no. 10 (2000): 756–60.
34. Lipworth, L., et al. "Olive Oil and Human Cancer: An Assessment of the Evidence," *Preventive Medicine* 26, no. 2 (1997): 181–90.
35. Menendez, J. A., et al. "Oleic Acid, the Main Monounsaturated Fatty Acid of Olive Oil, Suppresses Her-2/neu (erbB-2) Expression and Synergistically Enhances the Growth Inhibitory Effects of Trastuzumab (Herceptin) in Breast Cancer Cells with Her-2/neu Oncogene Amplification," *Annals of Oncology* 16, no. 3 (2005): 359–71.
36. Menendez, J. A., et al. "Analyzing Effects of Extra-Virgin Olive Oil Polyphenols on Breast Cancer-Associated Fatty Acid Synthase Protein Expression Using Reverse-Phase Protein Microarrays," *International Journal of Molecular Medicine* 22, no. 4 (2008): 433–39.
37. Onuma, Kunishige, et al. "Fermented Brown Rice and Rice Bran with *Aspergillus oryzae* (FBRA) Prevents Inflammation-Related Carcinogenesis in Mice, through Inhibition of Inflammatory Cell Infiltration." *Nutrients* vol. 7, 12 10237–50. 8 Dec. 2015, doi:10.3390/nu7125531
38. Wollowski, I., G. Rechkemmer, and B. L. Pool-Zobel. "Protective Role of Probiotics and Prebiotics in Colon Cancer," *American Journal of Clinical Nutrition* 73, no. 2 (2001): 451S–55.
39. Norat, T., S. Bingham, P. Ferrari, et al. "Meat, Fish, and Colorectal Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition," *Journal of the National Cancer Institute* 97, no. 12 (2005): 906–16.
40. Hedelin, M. "Association of Frequent Consumption of Fatty Fish with Prostate Cancer Risk Is Modified by COX-2 Polymorphism," *International Journal of Cancer* 120, no. 2 (2006): 398–405.
41. Terry, P., A. Wolk, H. Vainio, et al. "Fatty Fish Consumption Lowers the Risk of Endometrial Cancer: A Nationwide Case-Control Study in Sweden," *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 11, no. 1 (2002): 143–45.
42. Terry, P., P. Lichtenstein, M. Feychting, et al. "Fatty Fish Consumption and Risk of Prostate Cancer," *Lancet* 357, no. 9270 (2001): 1764–66.
43. Ma, Jia-Yi et al. "Increased expression and possible role of chitinase 3-like-1 in a colitis-associated carcinoma model." *World journal of gastroenterology* vol. 20, 42 (2014): 15736–44. doi:10.3748/wjg.v20.i42.15736.
44. Zhang, M., et al. "Dietary Intakes of Mushrooms and Green Tea Combine to Reduce the Risk of Breast Cancer in Chinese Women," *International Journal of Cancer* 15 (2009): 1404–8.
45. Mehta, K., P. Pantazis, T. McQueen, et al. "Antiproliferative Effect of Curcumin (Diferuloylmethane) Against Human Breast Tumor Cell Lines," *Anti-Cancer Drugs* 8, no. 5 (1997): 470–81.
46. Aggarwal, B. B., S. Shishodia, Y. Takada, et al. "Curcumin Suppresses the Paclitaxel-Induced Nuclear Factor- κ B Pathway in Breast Cancer Cells and Inhibits Lung Metastasis of Human Breast Cancer in Nude Mice," *Clinical Cancer Research* 11, no. 20 (2005): 7490–98.
47. Carter, A. "Curry Compound Fights Cancer in the Clinic," *Journal of the National Cancer Institute* (2008). p. djn141.
48. Cheng, A. L., C. H. Hsu, J. K. Lin, et al. "Phase I Clinical Trial of Curcumin, a Chemopreventive Agent, in Patients with High-Risk or Pre-malignant Lesions," *Anticancer Research* 21, no. 4B (2001): 2895–900.
49. Shoba, G., D. Joy, T. Joseph, et al. "Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers." *Planta Medica* 64, no. 4 (1998): 353–56.
50. Gao, X., D. Deeb, H. Jiang, et al. "Curcumin Differentially Sensitizes Malignant Glioma Cells to TRAIL/Apo2L-Mediated Apoptosis Through Activation of Pro caspases and Release of Cytochrome c from Mitochondria," *Journal of Experimental Therapeutics & Oncology* 5, no. 1 (2005): 39–48.
51. Maruyama, H., H. Tamauchi, M. Hashimoto, et al. "Antitumor Activity and Immune Response of Mekabu Fucoidan Extracted from Sporophyll of *Undaria pinnatifida*," *Vivo* 17, no. 3 (2003): 245–49.
52. Shimizu, J. "Proportion of Murine Cytotoxic T Cells Is Increased by High Molecular-Weight Fucoidan Extracted from Okinawa Mozuku (*Cladosiphon okamuranus*)," *Journal of Health Sciences* 51 (2005): 394–97.
53. Toshiya Kuno, Yuichiro Hatano, Hiroyuki Tomita, Akira Hara, Yoshinobu Hirose, Akihiro Hirata, Hideki Mori, Masaru Terasaki, Sonoko Masuda, Takuji Tanaka. "Organomagnesium suppresses inflammation-associated colon carcinogenesis in male Crlj: CD-1 mice." *Carcinogenesis*. 2013 Feb; 34(2): 361–369. Published online 2012 Nov 3. doi: 10.1093/carcin/bgs348
54. Lappe, J. M., K. Travers-Gustafson, K. M. Davies, "Vitamin D and Calcium Supplementation Reduces Cancer Risk: Results of a Randomized Trial," *American Journal of Clinical Nutrition* 85 (2007): 1586–91.
55. Woo, T. C. S., et al. "Pilot Study: Potential Role of Vitamin D (Cholecalciferol) in Patients with PSA Relapse After Definitive Therapy," *Nutrition & Cancer* 51, no. 1 (2005): 32–36.
56. Cannell, J. J. and B. W. Hollis. "Use of Vitamin D in Clinical Practice," *Alternative Medicine Review*, 13 (2003).

Статья поступила в редакцию 17.03.2020

Особенности кровотока в средней мозговой артерии плода в функциональном тесте с акустической стимуляцией

Л.А. Гук, И.А. Семеринская, Л.Г. Назаренко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Цель исследования: изучение особенностей фетального мозгового кровотока в условиях теста с акустической стимуляцией (ТАС) при некоторых видах патологии беременности, определяющих повышенный перинатальный риск.

Материалы и методы. Обследовано 174 женщины с одноплодной беременностью без врожденных пороков развития плода, в сроке 34–40 нед, которые были разделены на четыре клинические группы: одна группа – с неосложненной доношенной беременностью, родами через естественные родовые пути в сроке 38–41 нед; три группы – с повышенным перинатальным риском за счет гипертензивных осложнений; кесарева сечения в анамнезе; тазового предлежания плода.

Для проведения ТАС использована методика, разработанная М. Sovilj, A. Ljubic и известная как «пренатальный скрининг слуха». Оценивали показатели сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии плода до и после подачи звукового стимула (интенсивность – 90 дБ, частота – 1500–4500 Гц, продолжительность – 0,2 с) под прямым углом на расстоянии 5 см от живота беременной в проекции аурикулы плода. По результатам измерений вычисляли коэффициент сосудистой реактивности.

Результаты. Средние показатели исходной (фоновой) резистентности фетального мозгового кровотока в группе низкого перинатального риска и группах повышенного перинатального риска не имели различий. Реактивный ТАС наблюдался в 73% случаев от общего количества женщин. Большая доля ареактивного ТАС определена в группе женщин с тазовым предлежанием плода (каждое второе наблюдение). Общей тенденцией было увеличение сосудистой резистентности в группах повышенного перинатального риска, что подтвердилось достоверными отличиями коэффициента сосудистой реактивности.

Индивидуальный анализ наблюдений показал, что реакция в ТАС в сторону максимального повышения сосудистой резистентности совпадает с нарушениями ранней неонатальной адаптации у родившихся детей, что проявилось преходящими и персистирующими кардиореспираторными и неврологическими расстройствами.

Заключение. Тест с акустической стимуляцией плода открывает новые возможности повышения качества прогнозирования и оценивания состояния плода при беременности с низким и высоким перинатальным риском. Целесообразность распространения практики проведения функциональных тестов продиктована потребностями эффективной реализации стратегии по снижению перинатального риска.

Ключевые слова: акустическая стимуляция, перинатальная патология, прогнозирование.

Features of blood flow in the middle cerebral artery of the fetus in a functional test with acoustic stimulation

L.O. Guk, I.O. Semerynskaya, L.G. Nazarenko

The objective: to study the characteristics of fetal cerebral blood flow in the conditions of the test with acoustic stimulation (TAS) for some types of pregnancy pathology that determine an increased perinatal risk.

Materials and methods. A total of 174 women with a single pregnancy without congenital malformations of the fetus were examined in 34–40 weeks, which were divided into four clinical groups: with an uncomplicated full-term pregnancy, childbirth through the natural birth canal in a period of 38–41 weeks; and three groups with increased perinatal risk due to hypertensive complications; history of cesarean section; pelvic presentation of the fetus.

For TAS, a technique developed by M. Sovilj, A. Ljubic, known as “prenatal hearing screening” was used. Vascular resistance indices were estimated in the middle cerebral artery of the fetus before and after the delivery of a sound stimulus (intensity 90 dB, frequency 1500–4500 Hz, duration 0.2 s) at a right angle at a distance of 5 cm from the pregnant woman’s abdomen in the projection of the fetal auricular. According to the measurement results, the coefficient of vascular reactivity was calculated.

Results. The average indices of the initial (background) resistance of fetal cerebral blood flow to the low perinatal risk group and high perinatal risk did not differ in the groups. Reactive TAS was observed in 73% of the total number of women. A large proportion of reactive TAS was determined in a group of women with pelvic presentation of the fetus (every second observation). A general trend was an increase in vascular resistance in high perinatal risk groups, which was confirmed by significant differences in the vascular reactivity coefficient.

An individual analysis of the observations showed that the reaction in the TAS towards the maximum increase in vascular resistance coincides with impaired early neonatal adaptation in children born, which was manifested by transient and persistent cardiorespiratory and neurological disorders.

Conclusion. The test with acoustic stimulation of the fetus opens up new possibilities for improving the quality of forecasting and evaluating the condition of the fetus during pregnancy of low and high risk. The feasibility of disseminating the practice of conducting functional tests is dictated by the needs of the effective implementation of the perinatal risk strategy.

Key words: acoustic stimulation, perinatal pathology, prognosis.

Особливості кровотоку у середній мозковій артерії плода у функціональному тесті з акустичною стимуляцією

Л.О. Гук, І.О. Семеринська, Л.Г. Назаренко

Мета дослідження: вивчення особливостей фетального мозгового кровотоку в умовах тесту з акустичною стимуляцією (ТАС) при окремих видах патології вагітності, що визначають підвищений перинатальний ризик.

Матеріали та методи. Обстежено 174 жінок з одноплодною вагітністю без вроджених вад розвитку плода, у терміні 34–40 тиж, які були розподілені на чотири клінічні групи: одна група – з неускладненою доношеною вагітністю, пологами через природні пологові шляхи у терміні 38–41 тиж; три групи – з підвищеним перинатальним ризиком за рахунок гіпертензивних ускладнень; кесарева розтину в анамнезі; тазового передлежання плода.

Для проведения ТАС використана методика, розроблена М. Sovilj, А. Ljubic та відома як «пренатальний скринінг слуху». Оцінювали показники судинного опору у середній мозковій артерії плода до та після подачі звукового стимулу (інтенсивність – 90 дБ, частота – 1500–4500 Гц, тривалість – 0,2 с) під прямим кутом на відстані 5 см від живота вагітної у проекції аурикули плода. За результатами вимірювань вираховували коефіцієнт судинної реактивності.

Результати. Середні показники вихідної (фонові) резистентності фетального мозкового кровотоку в групах низького перинатального ризику і підвищеного перинатального ризику не мали відмінностей. Реактивний ТАС спостерігався у 73% випадків від загальної кількості жінок. Найбільша частка ареактивного ТАС визначена у групі жінок з тазовим передлежанням плода (кожне друге спостереження). Загальною тенденцією було збільшення судинної резистентності у групах підвищеного перинатального ризику, що підтвердилося достовірними відмінностями коефіцієнта судинної реактивності.

Індивідуальний аналіз спостережень засвідчив, що реакція в ТАС у бік максимального підвищення судинної резистентності збігається з порушеннями ранньої неонатальної адаптації у новонароджених, що проявилася минулими і персистувальними кардіореспіраторними і неврологічними розладами.

Заключення. Тест з акустичною стимуляцією плода відкриває нові можливості підвищення якості прогнозування та оцінювання стану плода під час вагітності з низьким і високим перинатальним ризиком. Доцільність поширення практики проведення функціональних тестів продиктовано потребами ефективної реалізації стратегії щодо зниження перинатального ризику.

Ключові слова: акустична стимуляція, перинатальна патологія, прогнозування.

Во всем мире проблема перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости неизменно актуальна. По мере снижения частоты ранней неонатальной смертности благодаря успехам неонатальной службы доля мертворождения в структуре перинатальных потерь меньше не становится, что свидетельствует о низкой степени управляемости показателем антенатальной гибели [1]. Весьма драматичными являются клинические ситуации не предвиденного рождения ребенка в неудовлетворительном состоянии или мертворождения в случаях отсутствия очевидных признаков нездоровья женщины, не имеющей экстрагенитальной патологии, при доношенной беременности, что предполагает хорошую жизнеспособность ребенка. Отчасти поэтому не утратило правомочности понятие «идиопатическая плацентарная недостаточность» как временная категория, побуждающая к углубленному поиску и уточнению причин.

Многочисленные разносторонние исследования подтверждают и дополняют новыми данными представление о плацентарной недостаточности как о многофакторном синдроме, который развивается в причинно-следственной связи с различными болезнями и нарушениями здоровья матери и плода [2]. Вместе с тем неблагоприятный перинатальный исход рождения больного или мертвого ребенка в реальной жизни, с учетом невысокой приверженности современников предгравидарной подготовке, является нередко первым «симптомом», сигналом о неблагополучии супружеской пары в медицинском, психоэмоциональном, социокультурном аспекте. Следует признать, что поиск причин перинатальных неудач в формате «обратного скрининга» в абсолютном большинстве приносит результат в понимании истоков неблагоприятного исхода беременности.

Многолетние наблюдения за детьми, родившимися живыми у женщин с плацентарной недостаточностью, в том числе без задержки внутриутробного роста, показали, что в первые годы жизни у них весьма вероятны нарушения здоровья, неврологические расстройства, отклонения психофизиологического и умственного развития, повышена частота соматической и инфекционной заболеваемости [4].

При соблюдении стандартов наблюдения беременных, включающем скрининговые УЗИ и оценивание состояния плода с помощью КТГ, не принято задаваться вопросом, насколько плод устойчив к неизбежной во время родов через естественные родовые пути гипоксии, оставляя без должного внимания адаптационный потенциал в условиях дефицита кислорода [3]. Как известно, высокая чувствительность нервной ткани к изменениям газового и энергетического гомеостаза крови составляет основу уязвимости сосудистой системы мозга [5].

В перинатальном аспекте особое значение имеет характер кровоснабжения мозга во внутриутробный период развития. Структурная реорганизация сосудистого русла головного

мозга в антенатальный период с высокой долей вероятности сопровождается изменением резистентности мозговых сосудов, что является условием реакций мозгового кровотока к концу внутриутробного периода развития и во время родов.

Перспективу усовершенствования оценки устойчивости плода к гипоксии можно связать с функциональным тестированием в условиях акустической стимуляции плода. Акустическая стимуляция при определенных условиях является фактором прямого действия на плод, позволяя оценить непосредственно сенсорный ответ плода на звуковой стимул, реально предъявляемый непосредственно плоду [3]. В отличие от этого, другие функциональные пробы, в частности окситоциновый тест, способ Гаускнехт, основаны на индуцированных изменениях интенсивности маточно-плацентарной гемодинамики, что опосредованно сказывается на сердечной деятельности плода [6].

История разработки и первых попыток использования акустического теста в его начальных модификациях более 30 лет назад заложила теоретические основы и продемонстрировала возможность получения представлений об уровне координации центральной нервной системы и полноценности адаптационных реакций по изменениям сердечного ритма. С тех пор многое изменилось, и в практику вошла доплерометрическая оценка фетального мозгового кровотока. Изолированная доплерометрия кровотока средней мозговой артерии (СМА) как тест на дородовой дистресс плода в свете последних исследований имеет ограниченное значение [7]. Но вопрос о возможностях акустического теста с оценкой параметров, характеризующих реактивность мозговых сосудов, остается открытым.

Созревание слуховых центров плода, как известно, заканчивается в 24–28 нед гестации, когда улитка и ее центральные рецепторы достигают полного развития. С этого срока в организме плода существуют условия для формирования сенсорного ответа под влиянием звукового раздражителя. Восприятие звука плодом возможно по афферентным нейронам в слуховые центры нервной системы и путем передачи на эфферентные нейроны с последующим включением механизмов сочетанных нейронов. Таким образом обеспечиваются центральные регуляторные процессы и согласование слуховой реакции с функцией других органов и систем [8].

Цель исследования: выявление особенностей фетального мозгового кровотока в условиях теста с акустической стимуляцией (ТАС) при некоторых видах патологии беременности, определяющих повышенный перинатальный риск.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены у 174 женщин с одноплодной беременностью без врожденных пороков развития плода, в сроке 34–40 нед. Первородящими были 96 женщин, 78 – повторнородящими, из них 48 рожали впервые и 30 – по-

Таблица 1

Показатели сосудистой резистентности в средней мозговой артерии плода в группах женщин с низкой и высокой степенью перинатального риска

Группа	Систола-диастолическое отношение	Пульсационный индекс	Индекс резистентности
1-я	4,99±0,133	1,52±0,05	0,78±0,05
2-я	5,0±0,141	1,6±0,04	0,8±0,04
3-я	4,63±0,123	1,5±0,04	0,82±0,05
4-я	5,02±0,138	1,49±0,06	0,81±0,05

Таблица 2

Сравнительный анализ изменений сосудистой реактивности средней мозговой артерии плода в тесте с акустической стимуляцией

Группа	n	Систола-диастолическое отношение		КСР
		Исходный показатель	Ответ в ТАС	
1-я	46	5,01±0,121	4,8±0,11	1,04±0,021
2-я	36	5,02±0,139	5,8±0,095	0,87±0,025*
3-я	32	4,9±0,096	5,6±0,121	0,87±0,022*
4-я	13	5,01±0,116	5,62±0,122	0,89±0,032*

Примечание. * – Показатель достоверности отличий при $p < 0,001$ при сравнении групп 1–2, 1–3, 1–4.

вторно. При проведении обследования женщин соблюдали стандарты, предусмотренные «Этическими принципами проведения научно-медицинских исследований с участием человека».

Беременные вошли в четыре клинические группы:

- 1-я группа – 55 женщин с неосложненной доношенной беременностью, родами через естественные родовые пути в сроке 38–41 нед;
- 2-я группа – 48 женщин с гипертензивными осложнениями, включающими мягкую преэклампсию, гестационную гипертензию или гипертоническую болезнь IА стадии;
- 3-я группа – 45 беременных с одним кесаревым сечением в анамнезе;
- 4-я группа – 26 женщин с тазовым предлежанием плода.

Основным методом для достижения цели был избран тест «пренатальный скрининг слуха» M.Sovilj, A.Ljubic (1992) [9]. Исследования выполняли на аппарате Mindray DC-T6 (КНР) с автоматическим компьютерным блоком, конвексным трансабдоминальным датчиком с частотой излучения 3,5 МГц.

Оценку кровотока проводили в периоды отсутствия у плода дыхательной и двигательной активности. Исходные параметры кровотока регистрировали трижды, взяв за основу среднее значение. Для анализа выбирали наиболее четко зарегистрированный цикл доплерограммы. Качественный анализ полученных доплерограмм включал определение традиционных показателей сосудистого сопротивления:

- систола-диастолического отношения (СДО),
- пульсационного индекса (ПИ),
- индекса резистентности (ИР).

Процедура проведения ТАС состояла из следующих основных моментов:

- расположение антифонов на ушн беременной, чтобы исключить влияние звуковой стимуляции через слуховую систему матери;
- определение позиции головки плода;
- детекция аурикулы плода максимально близко к стенке живота матери;
- выбор расположения генератора звука;
- запись базовой кривой доплерограммы СМА;
- подача звукового стимула (интенсивность – 90 дБ, частота – 1500–4500 Гц, продолжительность – 0,2 с) под прямым углом на расстоянии 5 см от живота беременной;
- запись кривой доплерограммы СМА;
- оценка реактивности.

Для оценки реакции фетального мозгового кровотока в ответ на функциональный тест использовали коэффициент сосудистой реактивности (КСР) – отношение исходной величины СДО СМА к СДО этого же сосуда после подачи акустического сигнала:

КСР = СДО исходное / СДО после акустического воздействия.

При интерпретации происходящих в каждом наблюдении изменений принимали во внимание, что КСР >1 отражал уменьшение сосудистого сопротивления СМА и, соответственно, КСР <1 – увеличение.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 методами: вариационным, с использованием при нормальном распределении t-критерия Стьюдента, при ненормальном – непараметрические критерии – Т-критерий Уилкоксона и U-критерий Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех группах кривые доплерограмм продемонстрировали типичную двухфазную форму, состоящую из фазы акцелерации (восходящая часть), отражающей повышение скорости кровотока соответственно систоле сердца, и фазы децелерации (нисходящая ветвь), отображающей диастолическое снижение кровотока. Средние исходные показатели резистентности фетального мозгового кровотока (табл. 1) не выявили различий в группах, подтверждая отчасти невысокую ценность изолированного определения кровотока в СМА и отсутствие связи с фоновой патологией, определяющей перинатальный риск [7, 10].

Общую оценку результатов ответной реакции со стороны плода представлялось целесообразным разделить на категорию реактивного и ареактивного ТАС.

Ареактивный тест, по определению, характеризовался отсутствием значимых изменений показателей сосудистого сопротивления в СМА до и после акустического стимула. Реактивный тест состоял в получении реакции в форме изменения параметров сосудистого сопротивления в СМА. При этом увеличение параметров сосудистого сопротивления, отражающее снижение интенсивности кровотока по отношению к исходному (базовому) уровню, рассматривали как негативную реакцию. Соответственно, снижение сосудистого сопротивле-

ния, означающее увеличение кровотока, характеризует позитивную реакцию. Предположительно для практического врача удобнее и понятнее констатировать как позитивную реакцию возрастание кровотока. Это совпадает с расчетными показателями цереброплацентарного отношения.

При повторении доплерометрии в интервале 10–15 мин после акустической стимуляции был отмечен обратимый характер изменений.

Реактивный ТАС наблюдался в 127 случаях (73% от общего числа женщин). Ареактивный ТАС наблюдали у плодов при беременности с гипертензивными расстройствами (12 наблюдений – 25%), с рубцом после кесарева сечения (13 наблюдений – 28,9%), а также при тазовом предлежании плода (13 наблюдений – 50%). Ареактивный тест в 1-й группе продемонстрировали плоды 9 женщин, у которых родились дети с оценкой по шкале Апгар 5–7 баллов в связи с различными клиническими ситуациями в родах (16%).

Следует отметить, что ареактивный тест не обнаруживает достоверной связи с конкретной исследуемой акушерской ситуацией и перинатальной патологией.

Представлял интерес сравнительный анализ изменений показателей резистентности кровотока в СМА по клиническим группам, который представлен в табл. 2.

Как видно, общей выявленной тенденцией было увеличение сосудистой резистентности в группах повышенного перинатального риска. Индивидуальный анализ клинических

наблюдений позволил отметить, что реакция в ТАС в сторону максимального повышения сосудистой резистентности совпадает с нарушениями ранней неонатальной адаптации у родившихся детей. Это проявилось синдромом возбуждения или, напротив, угнетения ЦНС, патологической потерей массы тела и замедленным ее восстановлением, транзиторным тахипноэ.

Анализ результатов функционального ТАС плода и кардиотокографического исследования позволил отметить, что комплексное использование обоих тестов дает определенные преимущества в отношении адекватности оценки состояния плода, прежде всего в том, что уменьшается число случаев ареактивной КТГ при повторных исследованиях. Немаловажным фактом следует считать возможность прогнозирования состояния нервной системы новорожденных, что способствует выбору оптимальной модели родоразрешения, а также выделению группы риска по нарушению слуха.

ВЫВОДЫ

Тест с акустической стимуляцией плода открывает новые возможности повышения качества прогнозирования и оценивания состояния плода при беременности с низким и высоким перинатальным риском. Целесообразность распространения практики проведения функциональных тестов продиктовано потребностями эффективной реализации стратегии по снижению перинатального риска.

Сведения об авторах

Гук Людмила Александровна – Кафедра генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61076, г. Харьков, ул. Амосова, 58

Семеринская Ирина Алексеевна – Кафедра генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61076, г. Харьков, ул. Амосова, 58

Назаренко Лариса Григорьевна – Кафедра генетики, акушерства, гинекологии, медицины плода Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61076, г. Харьков, ул. Амосова, 58. E-mail: dr.lgn@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерская агрессия, v. 2.0 / В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2017. – 872 с.
2. Воскресенский С.Л. Длительность безопасной инфузии утеротоников при родах в срок / С.Л. Воскресенский, Е.Н. Луканская, М.Л. Тесакова и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII, Вып. 4. – С. 22–28.
3. Воскресенский С.Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Доплерометрия. Биофизический профиль: учеб. пособие. – Мн.: Книжный Дом, 2004. – 304 с.
4. Kaur J. Condition behind fetal distress / J. Kaur, K. Kaur // Annals Biological Research. – 2012. – Vol. 3 (10). – P. 4845–4851.
5. Хананашвили Я.А. Характер реакций сосудов мозга в антенатальный период развития организма / Я.А. Хананашвили, А.Э. Амамчян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 4. – С. 111–113.
6. Радзинский В.Е. Проба Гаускнехт как способ прогнозирования кесарева сечения и реанимации новорожденного / В.Е. Радзинский, Н.А. Уракова, А.Л. Ураков, Д.Б. Никитюк // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2014. – № 2. – С. 14–18.
7. Сафонова И.Н. Особенности антенатальных эхографических мониторингов и перинатальных результатов при дородовом дистрессе плода / И.Н. Сафонова // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2016. – № 1 (70). – С. 131–138.
8. Тан К.Х. Віброакустична стимуляція плода для обчислення результатів оцінки стану. Кокранівський систематичний огляд / Кельвін Х Тан, Ребекка М.Д., Сін Вей. 7 грудня 2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002963.pub2>.
9. Sovili M. Possibilities of Prenatal Examination of Reaction to Sound in fetuses with Congenital Infections / M. Sovili, A. Ljubic // Journal of Perinatal Medicine section, Serbian Medical Society. – 1992. – P. 17–18.
10. O'Neill E. Antepartum evaluation of the Fetus and Fetal Well Being / E. O'Neill, J. Thorp // Clin. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 55 (3). – P. 722–730.

Статья поступила в редакцию 27.04.2020

Жінкою дійсно бути нелегко...

Огляд статті «Трудно быть женщиной» (Богдасhevська О.В., Дженіна О.В.)

«Non posse». Новый терапевтический журнал, №8, 2019

Сучасному акушеру-гінекологу добре відомо, як важко бути жінкою. Від менархе до менопаузи жінки живуть у стані вічної боротьби з суто жіночими проблемами, пов'язаними із фізіологічним циклічним станом, і низки побутових і виробничих питань, які доводиться вирішувати щоденно. Як допомогти жінці нівелювати неприємні симптоми, пов'язані саме з жіночою природою, добре відомо. Точно підібрані комбіновані оральні контрацептиви (КОК) і препарати для менопаузальної гормонотерапії (МГТ) здатні забезпечити пацієнткам високу якість життя і «гормональну рівновагу». Незважаючи на поширеність і доступність цього знання, страхи і омани все ще живі не тільки серед пацієнток, але й серед лікарів.

Приводом для відмови від високоефективної терапії або контрацепції цілком можуть стати скарги пацієнтки на важкість в ногах, набряки, появу судинних «зірочок» чи «сіточок» ретикулярних вен. Значна поширеність хронічних захворювань вен в популяції неминуче зіштовхує акушера-гінеколога з необхідністю враховувати ці стани у повсякденній клінічній практиці, тим більше, що жінки потрапляють у поле зору флебологів частіше, ніж чоловіки. Знизити прояви неприємних ефектів, забезпечити лікувальний вплив на вени та зберегти високу прихильність пацієнтки до застосування надійних методів контрацепції або МГТ – для акушера-гінеколога не просте, але здійсненне завдання.

Ключові слова: комбіновані оральні контрацептиви, менопаузальна гормонотерапія, хронічна венозна недостатність, варикозне розширення вен нижніх кінцівок, венозний рефлюкс, флеботатія, діосмін.

It really is not easy to be a woman...

A modern obstetrician-gynecologist is well aware of how difficult it is to be a woman. From menarche to menopause, women live in a state of eternal struggle with purely female problems associated with the physiological cyclic state, and a number of domestic and production issues that have to be addressed daily. How to help a woman mitigate the unpleasant symptoms associated with female nature is well known. Precisely selected combined oral contraceptives (COCs) and drugs for menopausal hormone therapy (MHT) can provide patients with a high quality of life and "hormonal balance". Despite the prevalence and accessibility of this knowledge, fears and misconceptions are still alive not only among patients, but also among doctors.

The reason for refusal from highly effective therapy or contraception may well be the patient's complaints of heaviness in the legs, swelling, the appearance of vascular "stars" or "reticuli" of reticular veins. A significant prevalence of chronic venous diseases in the population inevitably confronts the obstetrician-gynecologist with the need to take these conditions into account in everyday clinical practice, especially since women come into the field of vision of phlebologists more often than men. Reducing the manifestation of unpleasant effects, providing a therapeutic effect on the veins and maintaining a high patient commitment to the use of reliable methods of contraception or MHT is not an easy but feasible task for an obstetrician-gynecologist.

Key words: combined oral contraceptives, menopausal hormone therapy, chronic venous insufficiency, varicose veins of the lower extremities, venous reflux, phlebopathy, diosmin.

Женщиной действительно быть нелегко ...

Современному акушеру-гинекологу хорошо известно, как трудно быть женщиной. От менархе до менопаузы женщины живут в состоянии вечной борьбы с чисто женскими проблемами, связанными с физиологическим циклическим состоянием, и ряда бытовых и производственных вопросов, которые приходится решать ежедневно. Как помочь женщине нивелировать неприятные симптомы, связанные именно с женской природой, хорошо известно. Точно подобранные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и препараты для менопаузальной гормонотерапии (МГТ) способны обеспечить пациенткам высокое качество жизни и «гормональное равновесие». Несмотря на распространенность и доступность этого знания, страхи и заблуждения все еще живы не только среди пациенток, но и среди врачей.

Поводом для отказа от высокоэффективной терапии или контрацепции вполне могут стать жалобы пациентки на тяжесть в ногах, отеки, появление сосудистых «звездочек» или «сеточек» ретикулярных вен. Значительная распространенность хронических заболеваний вен в популяции неизбежно сталкивает акушера-гинеколога с необходимостью учитывать эти состояния в повседневной клинической практике, тем более что женщины попадают в поле зрения флебологов чаще, чем мужчины. Снизить проявление неприятных эффектов, обеспечить лечебное воздействие на вены и сохранить высокую приверженность пациентки к применению надежных методов контрацепции или МГТ – для акушера-гинеколога не простое, но осуществимое задание.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, менопаузальная гормонотерапия, хроническая венозная недостаточность, варикозное расширение вен нижних конечностей, венозный рефлюкс, флеботатия, диосмин.

Серед чоловіків поширена думка, що милі дами схильні до драматичних ефектів і надто серйозно сприймають ситуації, які не варті особливої уваги. Однак саме жінки частіше, ніж представники сильної половини людства, вимушені вирішувати питання щодо виховання дітей, благоустрою помешкання, навіть останнім часом матеріального забезпечення сім'ї. Не дивно, що на цьому фоні виникають інші, суто жіночі труднощі.

Сучасному акушеру-гінекологу добре відомо, як важко бути жінкою. Від менархе до менопаузи жінки живуть у стані вічної боротьби протилежностей менструального циклу, витримуючи регулярні пікові гормональні навантаження, потім вагітності, пологи, превалювання пролактину в періоди лактації, вегетативні коливання перехідного періоду і «плач голодних» рецепторів у постменопаузі. Як допомогти жінці нівелювати низку неприємних симптомів, пов'язаних саме з жіночою природою, добре відомо. Точно підібрані гормональ-

ні комбіновані оральні контрацептиви (КОК) і препарати для менопаузальної гормонотерапії (МГТ) здатні забезпечити пацієнткам високу якість життя і «гормональну рівновагу». Незважаючи на те що це знання значно поширене і добре доступне, страхи і омани все ще живі не тільки серед пацієнток, але й серед лікарів.

Приводом для відмови від високоефективної терапії або контрацепції цілком можуть стати скарги пацієнтки на важкість в ногах, набряки, появу судинних «зірочок» чи «сіточок» ретикулярних вен. І хоча в жіночому арсеналі напевно існують якісь засоби, здатні справлятися із симптомами «втомлених» ніг, знизити прояви неприємних ефектів, забезпечити лікувальний вплив на вени з одночасним покращанням стану шкіри та зберегти високу прихильність пацієнтки до застосування надійних методів контрацепції або МГТ – для акушера-гінеколога не просте, але здійсненне завдання.

Жінки у зоні ризику?

Хронічна венозна недостатність (ХВН) – сукупність клінічних проявів, що виникають внаслідок порушення відтоку крові у системі вен. Це поняття об'єднує всі морфологічні та функціональні порушення венозної системи. Найбільш часто ХВН проявляється варикозним розширенням вен (ВРВ) нижніх кінцівок, через що її вважають хворобою цивілізації і «розплатою» за прямоходіння. Нині ХВН нижніх кінцівок – одне з найбільш поширених захворювань периферійних судин, в основі якого лежать ВРВ, посттромбофлебійна хвороба та наявність вроджених вад розвитку вен нижніх кінцівок.

За різними даними, від третини до чверті дорослого населення у світі страждає на різні форми цього захворювання, кожна третя жінка і кожен десятий чоловік мають ХВН, причому це люди працездатного віку [1]. У структурі поширеності хвороб серед дорослого населення України за основними класами хвороб перше місце вже не один рік посідають захворювання системи кровообігу (37,39%), з яких близько чверті припадає на ВРВ нижніх кінцівок, а у 15,9 млн українців діагностують ХВН [2].

Значна поширеність хронічних захворювань вен у популяції неминує зіштовхує акушера-гінеколога з необхідністю враховувати ці стани в повсякденній клінічній практиці, тим більш що жінки потрапляють у поле зору флебологів частіше, ніж чоловіки [3]. Із цим пов'язані і проблеми надмірної маси тіла, якими жінки опікуються більше, ніж представники «сильної» половини. Збільшення маси тіла на 20% призводить до сильного навантаження, підвищення тиску у всій системі кровопостачання й у 5 разів підвищує ризик розвитку варикозної хвороби нижніх кінцівок, оскільки саме ногам необхідно витримувати масу людини [4]. У всіх повних людей рано чи пізно відбуваються застійні явища венозної крові, які призводять до варикозного розширення периферійних вен.

Крім фізіологічних причин, на які ми не можемо ніяк впливати, є непрямі причини, на які найчастіше ми не схильні звертати уваги:

- високі підбори – часте і тривале носіння такого взуття дає колосальне навантаження на периферійні вени, що призводить до варикозу;
- харчування – споживання жирної, смаженої їжі призводить до згущення холестерину в крові; це сприяє утрудненню циркулювання крові, може спричинити тромбоз і призвести до розширення вен на ногах;
- шкідливі звички – тютюнопаління та алкоголь збільшують венозний тиск, а це безпосередньо пов'язано з розвитком варикозу;
- підвищення згортання крові – людям, які мають таке відхилення, необхідно проходити лікування 1–2 рази на рік, оскільки без відповідної терапії наслідки можуть бути дуже тяжкими: від тромбування варикозних вузлів і варикозу до інфаркту або інсульту, аж до летального результату.

Історична довідка

Людству вже давно відомі захворювання вен нижніх кінцівок і пов'язані з ними ускладнення. Згадки про цю проблему знаходять мало не з моменту появи писемності. Наприклад, під час розкопок у Єгипті дослідником Дж. Еберсом був знайдений папірус (датується приблизно 1500 р. до н. е.), у якому один з жерців описав прояв венозної трофічної виразки і для її лікування використовували смужки сирого м'яса і шкіру жаб. Цю недугу у давнину нерідко називали такою, «що збиває з ніг». Лікувати варикоз свого часу намагалися, щоправда без особливих успіхів, видатні лікарі минулого: Гіппократ, Авіценна, Гален і Парацельс. Але тільки завдяки У. Гарвею, який відкрив систему кровообігу (1628 р.), і Р. Вайсману (хірургу британського короля Чарльза II) у 1676 р. було встановлено, що розширення вен може бути наслідком недостатності клапанів [4].

Анатомічний експурс

Як відомо, кров рухається у нашому організмі по двох колах – великому і малому. Ініціює цей рух серце: воно ритмічно скорочується, штовхаючи кров по аортах, артеріях, судинах... Зверху вниз, до ніг, кров рухається з ентузіазмом завдяки гравітації. Але дійшовши до ніг, їй треба розвернутися і по венах відправитися у зворотний шлях – вгору. А це вже проблематично. Для того щоб цей процес став можливим, у венах передбачені клапани, які пропускають кров тільки в одному напрямку – вгору. Серце штовхає кров по судинах, вона піднімається вгору і фіксується клапаном на заданому рівні до наступного серцевого скорочення.

Крім того, рухатися крові вгору допомагає не тільки серце, але і м'язи ніг. І якщо м'язи регулярно скорочуються і розслаблюються (наприклад, під час активного руху по пересіченій місцевості), то судини піддаються здавлюванню-розслабленню – і кров енергійно проштовхується вгору, від клапана до клапана. Таке відбувається у здоровому організмі без варикозного розширення вен ніг. Якщо вена розширилася, то клапани, що забезпечують нормальний відтік крові від ніг, перестають змикатися, між ними утворюється проміжок – і відтік крові сповільнюється [4].

Частіше порушення венозного кровообігу зумовлене розвитком патологічного рефлюкса крові через неспроможність клапанного апарату, дещо рідше – внаслідок оклюзії вен або порушення нормальної роботи м'язово-венозної помпи, наприклад, при ожирінні, іммобілізації або обмеженні руху [5]. Венозний рефлюкс може виникати зверху вниз по підшкірним венам (вертикальний) та з глибоких внутрішньошкірних вен у поверхневі (горизонтальний) або в обох венозних системах одночасно [6]. Чим гірша циркуляція крові, тим сильніше розтягуються вени.

Отже, поширеність симптомів захворювання вен корелює з наявністю патологічного венозного рефлюкса, що визнається за допомогою ультразвукового дуплексного сканування [7]. У європейських і американських рекомендаціях ураження внутрішньошкірних вен (телеангіектазії та ретикулярні вени) розглядають як ранні прояви варикозної хвороби. Ці незначні прояви можуть поєднуватись із патологічним рефлюксом. Однак жінки часто пред'являють скарги на «важкість» в ногах, швидку втомлюваність, періодичні набряки нижніх кінцівок за відсутності рефлюкса і видимих органічних уражень венозного русла. Подібні стани описують доволі широким визначенням «флебопатія» або функціональна венозна недостатність. Істинна поширеність флебопатій у популяції поки не визначена [8].

Хто винен?

Сьогодні існує безліч теорій, що намагаються пояснити виникнення ХВН. Але навіть сама слабка венозна стінка не може розтягнутися, якщо не буде причин. Початок і швидкість розвитку захворювання залежать від багатьох несприятливих факторів. Популяційні дослідження дозволили виявити кореляційні причинно-наслідкові зв'язки і доказово визначити основні фактори ризику розвитку варикозної хвороби і ХВН.

По-перше, ризик розвитку флебологічних проблем пов'язаний із віком та сімейним анамнезом. Гендерна приналежність до прекрасної половини людства посідає вагоме третє місце. Гіперестрогенні стани і народження декількох дітей відчутно збільшують ризики. Також мають значення антропологічні дані (частіше хворіють люди високого зросту і ті, що мають надмірну масу тіла), расова приналежність (люди з жовтим і чорним кольором шкіри хворіють рідше), особливості способу життя і трудової діяльності (довготривале перебування у положенні стоячи або сидячи, великі фізичні навантаження) [9].

Єдиний поглядів на патогенез ВРВ нижніх кінцівок на сьогодні все ще немає [9]. Серед флебологів тривають не-

примиренні розбіжності між «фізиками», які вважають основною причиною розвитку недостатності клапанів і варикозної трансформації змуну пружно-еластичних властивостей стінки вени, і «хіміками» – прихильниками пошкодження венозної стінки у результаті активації молекулярно-клітинних механізмів [10]. Проте зв'язок флебологічної патології зі змінами гормонального фону цілком простежується: ХВН часто маніфестує під час вагітності. За різними даними, одні пологи в анамнезі збільшують ризик розвитку ХВН на 40%, а троє пологів і більше – у 2,6 разу [11]. Це пояснюється збільшенням маси циркулюючої крові та хвилинного об'єму серця, підвищенням венозного тиску й уповільненням швидкості кровообігу в нижніх кінцівках, гормональною перебудовою організму, зміною мікроциркуляції та гемостазу [12, 13].

Захворювання вен у жінок часто ускладнює перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду. За даними літературних джерел, у пацієнток з ВРВ нижніх кінцівок спостерігається досить висока частота:

- раннього гестозу, преєклампсії (10%),
- дистресу плода (10%),
- патології пуповини (24–26%),
- несвоєчасного вилиття навколоплідних вод (22–24%),
- слабкості пологової діяльності (15%),
- передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (2%),
- кровотеч під час пологів і післяпологового періоду (18%),
- післяпологового ендометриту (7%) [14].

Між тим, варикозне розширення вен у вагітних і породілей може ускладнюватися тромбофлебітом поверхневих і глибоких вен (10%) або тромбоемболією судин (0,6%). У післяпологовий період у 30–50% жінок із варикозним розширенням вен нижніх кінцівок розвиваються тромбози, у генезі яких велике значення надають порушенням гемостазу, що супроводжує варикозну хворобу [11].

В етіології і патогенезі варикозного розширення поверхневих вен нижніх кінцівок довго існувала механічна теорія, суть якої в тому, що під час вагітності матка здавлює судини таза, що призводить до підвищення гідростатичного тиску та уповільнення швидкості кровообігу. Однак ця теорія не розкриває складні процеси, які лежать в основі ВРВ нижніх кінцівок під час вагітності, не пояснює причини захворювання в ранні терміни вагітності, коли механічний вплив збільшеної матки ще не виражений.

На підставі досліджень гормональних і гемодинамічних змін в організмі вагітних у літературі стали краще висвітлювати питання патогенезу ВРВ. За даними деяких авторів, з настанням вагітності гормони жовтого тіла і передньої частки гіпофіза приводять до швидкого росту судин матки, знижують їхній тонус і збільшують у 3–4 рази обсяг крові, що притікає до неї. Це створює відносну невідповідність у нижніх відділах тулуба між масою циркулюючої крові й обсягом клубових судин [15].

Відповідно до результатів низки досліджень, причиною варикозного розширення поверхневих вен нижніх кінцівок у перші місяці вагітності є вимикання функції яєчників внаслідок абсолютної або відносної недостатності в організмі естрогенних гормонів і перевага гормонів жовтого тіла, що супроводжується зниженням тонусу венозної стінки [16].

У вагітних із ВРВ нижніх кінцівок спостерігаються порушення гормонального естроген-прогестеронового балансу, зниження тонусу стінки судин, їхня дилатація і виражена гемодинамічна перебудова через перевантаження клубових вен кров'ю, що відтікає від матки. Гормональні зміни під час вагітності спричиняють розслаблення м'язових волокон у ділянці клапанів і зниження тонусу судинної стінки, що приводить до розширення вен і розвитку відносної недостатності клапанів

підшкірних та глибоких вен нижніх кінцівок. Виникаюча при цьому гідростатична і гідродинамічна венозна гіпертензія зумовлює рефлюкс крові у дистальні відділи кінцівки та постійно підтримує напруження стінки вени. Це перешкоджає скороченню вен до початкових розмірів у післяпологовий період, коли настає гіпоплазія м'язового шару [11].

Також розглядають варикозне розширення поверхневих вен нижніх кінцівок у вагітних як результат впливу факторів, що призводять до значного збільшення гідростатичного тиску у системі вен нижніх кінцівок, розвитку гормональних порушень, нейросудинних розладів і підвищення проникності гістогематичних бар'єрів [12].

Під терміном «гормоніндукована флебопатія» мають на увазі стан, коли перші її симптоми виникають у разі тривалого (понад 3 міс) вживання гормональних контрацептивів (КОК) або на тлі гормонотерапії під час менопаузи. Через те, що у низці випадків МГТ не має альтернативи, проблема судинної профілактики та лікування жінок у період менопаузи на фоні гормонотерапії є актуальною і до кінця не вирішеною. У цьому сенсі використання препаратів діосміну має перспективу. Виявлено, що у результаті лікування флеботоніками у пацієнток, які продовжують МГТ, відбувається зменшення симптомів флебопатії, аж до їхнього усунення [9].

Додатковими факторами ризику дослідники вважають:

- синдром дисплазії сполучної тканини,
- професійні особливості (ортостатичні навантаження),
- збільшення маси тіла,
- тютюнопаління,
- малорухливий спосіб життя,
- травми нижніх кінцівок,
- наявність артеріовенозного шунта [6–8].

Слід відзначити, що всупереч існуючій думці, серйозних доказів того, що гормональна контрацепція або менопаузальна гормонотерапія є факторами ризику розвитку варикозної хвороби або ХВН, не отримано [7].

Оральна контрацепція і варикоз

Згідно з медичними критеріями прийнятності методів контрацепції ВООЗ (2015) [17], ВРВ нижніх кінцівок належить до I категорії – гормональна контрацепція може застосовуватися без обмежень. Однак в рутинній клінічній практиці жінок, як і раніше, відправляють на консультацію до флеболога з доволі сумнівною метою: «нехай флеболог подивляться судини, чи можна вживати КОК». Посилюють плутанину і застарілі інструкції до деяких КОК, в яких ВРВ «прикрашає» список протипоказань поряд із реальними станами, що потребують обережності [8]. У ситуації, коли акушер-гінеколог не може оцінити реальну тяжкість флебологічної патології, консультація профільного спеціаліста цілком обґрунтована, однак не слід чекати від флебологів «дозволу» на вживання КОК. Це питання знаходиться виключно у компетенції акушера-гінеколога, який оцінить загальну картину обмежень і згенерує для пацієнтки рекомендації щодо контрацепції.

Основним механізмом формування флебопатії вважають здатність прогестерону спричинити деградацію колагенових і еластинових волокон, а естрогенів – стимулювати потовщення оболонок вени і відшаровувати ендотеліальне вистилання вен за рахунок відкладень імунних комплексів та через стимуляцію синтезу оксиду азоту опосередковано впливати на вазодилатацію. У пацієнток, які використовують препарати МГТ, ситуація ускладнюється віковими змінами судинної стінки. Гормональна терапія у жінок тривалістю понад 4 міс призводить до виникнення негативних флеботропних ефектів, які проявляються клінікою ортостазозалежної флебопатії нижніх кінцівок. Під час дуплексного сканування у подібних випадках виявляють збільшення діаметра магістральних вен з рефлюксом крові після денного ортостатичного навантаження.

Вживання препаратів діосміну по 1 таблетці на добу протягом 2 міс сприяє достовірному зменшенню інтенсивності суб'єктивних і об'єктивних симптомів флебопатії на фоні використання естроген-гестагенних препаратів, яке триває. Отримані дані дозволяють рекомендувати препарати з діосміном для широкого клінічного застосування у випадках необхідності тривалого застосування гормональних контрацептивів [6].

Діосмін збільшує судинозвужувальну дію норадреналіну на венозні стінки, що приводить до підвищення венозного тону, і, отже, зменшує венозну ємність, розтяжність і застій. Крім того, він поліпшує лімфатичний дренаж, підвищуючи частоту й інтенсивність скорочення лімфатичних судин та збільшує загальну кількість функціональних лімфатичних капілярів. До того ж на рівні мікроциркуляції діосмін зменшує проникність капілярів і посилює їхню стійкість, захищаючи процеси мікроциркуляції від пошкоджувальних процесів [18].

Поява венозних «сіточок», судинних «зірочок», скарги на набряки і важкість в ногах насправді нечасті супутники вживання КОК і МГТ. Ці небажані ефекти добре відомі спеціалістам і внесені до офіційних інструкцій із застосування. Якщо, з погляду вірогідності тромбоемболічних подій, ретикулярний варикоз і судинні «зірочки» не зумовлюють значного підвищення ризику венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТЕУ), то для пацієнток ці «дрібниці» можуть виявитися вельми значимими і призвести до відмови від продовження вживання препаратів. Для когось із пацієнток відмова від високоєфективної контрацепції матиме ризики небажаних вагітностей, а перед частиною пацієнток постане складний вибір, коли відміна препаратів може призвести до суттєвого погіршення якості життя.

ПМС – у чому причина?

Сьогодні, коли зростає роль жінок у суспільстві, увага все більше фокусується на якості їхнього життя, діловій активності та працездатності. Жінки більш емоційні, ніж чоловіки, тому, природно, сильніше переживають перепади настрою та нервові зриви. До того ж майже третина жінок репродуктивного віку відчувають ті чи інші передменструальні симптоми (фізичні, емоційні, поведінкові і пізнавальні). У віці до 30 років частота передменструального синдрому (ПМС) становить близько 20%, а після 30 років – його діагностують практично у кожній другій жінки. Раніше вважали, що ПМС в основному спостерігається у жінок віком 30–40 років, однак останні дослідження встановили можливість розвитку ПМС серед підлітків та жінок передменопаузального віку [19].

Передменструальний синдром можна охарактеризувати як комплекс циклічних симптомів, які з'являються під час лютеїнової фази менструального циклу та повністю зникають одразу або за кілька днів після початку менструальної кровотечі. ПМС нараховує понад 150 симптомів, що через відсутність патогномічних проявів значно утруднює його діагностику.

За даними літератури, на передменструальний період припадає:

- 29% випадків госпіталізації працюючих жінок з невідкладними станами,
- 33% операцій з приводу гострого апендициту,
- 31% гострих респіраторних вірусних інфекцій та,
- 31% гострих інфекцій сечових шляхів,
- 31% звернень до лікарів з приводу больових синдромів різних локалізацій,
- 32% випадків лихоманки тощо [19].

На період між 25-м і 28-м днями менструального циклу припадає 26% дорожньо-транспортних пригод, що сталися з вини жінок-водіїв; 27% жінок, вперше засуджених за злочини, зробили їх саме у передменструальні дні. Крім того, за деякими даними, кожна третя наша сучасниця в цей період хоча б раз у житті змушена була вживати транквілізатори. Через

таку вражаючу статистику у законодавствах низки європейських країн передбачено звільнення від відповідальності жінок, що знаходяться в момент скоєння злочину у стані передменструальних розладів [19].

За останні десятиліття минулого сторіччя завдяки спільній роботі фахівців різних галузей медицини вчення про ПМС набуло не тільки наукової глибини і масштабності, а також і практичного досвіду лікування. На сьогодні ПМС, поряд з атеросклерозом, хворобою Альцгеймера, ожирінням, синдромом хронічної втоми, розглядається як хвороба цивілізації, що уражає переважно городянок, особливо представниць інтелектуальної праці, і менше – жінок, чия діяльність пов'язана з фізичними навантаженнями.

ПМС є багатфакторним захворюванням, і в його патогенезі важливу роль відіграють зміни багатьох біологічних параметрів. Однак у розвитку так званої набрякової форми важливу роль належить ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС). Усе це може мати додатковий негативний вплив на венозну недостатність, що вже спостерігається, або спричинювати її розвиток у схильних до неї жінок. Велике популяційне дослідження довело, що флебопатію частіше виявляють у жінок, які мають скарги на характерні симптоми венозної недостатності при тривалому ортостатичному навантаженні, переважно у термінах, близьких до менструації [8].

Препарати, що впливають на тканинний метаболізм, зважаючи на їхню різноманітність та різноспрямованість дії, доцільно застосовувати практично при всіх варіантах перебігу ПМС. Серед них, насамперед, слід виділити вазоактивні препарати (pentoxifylline, nicergoline), які, завдяки ангіопротекторній дії, поліпшенню мікроциркуляції, позитивному інотропному впливу на міокард, стабілізують регіонарну гемодинаміку. Близькими до них за механізмом дії є венотоніки, що впливають на реологію крові, чинять комплексну ангіопротекторну дію, підвищують тонус вен, дрібних артерій і артеріол, знижують проникність судин, запобігаючи фільтрації низькомолекулярних білків, електролітів і води у міжклітинний простір. Сукупним клінічним проявом їхньої дії є значне зменшення набряків, відчуття важкості і стомленості, вторинний анальгезивний ефект.

Серед засобів, що беруть участь у регуляції тканинного метаболізму, важливе місце посідають антиоксиданти (вітаміни С, А, Е, мікроелементи цинк, мідь, селен), які контролюють рівень вільнорадикальних реакцій окиснення і запобігають накопиченню в організмі їхніх токсичних продуктів. До того ж вони беруть активну участь у різних ланках обміну речовин (зокрема у дихальному ланцюзі мітохондрій), синтезі та метаболізмі багатьох біологічно активних речовин, впливають на стан регульованих систем клітини та її структуру, що дає можливість використовувати їх також у якості адаптогенів.

Гормональну терапію при ПМС призначає акушер-гінеколог індивідуально у кожному випадку згідно з виявленими порушеннями гормонального гомеостазу і залежно від тяжкості клінічних проявів.

«І вени також наше»

На сьогодні кращим засобом уникнути симптомів ПМС визнані КОК [20]. Оскільки сучасний акушер-гінеколог, поперше, є спеціалістом із жіночого здоров'я, підхід до жінки як до набору репродуктивних органів абсолютно неприйнятний. Саме тому перш ніж рекомендувати пацієнтці препарати КОК з лікувальною, лікувально-контрацептивною або контрацептивною метою чи препарати дії МГТ, слід оцінити не тільки медичні критерії прийнятності і наявність/відсутність протипоказань, але й встановити фактори ризику розвитку небажаних побічних ефектів. Високий ризик розвитку гормоніндукованої флебопатії (як би ми не ставились до цього терміну) слід очікувати у пацієнток старшої вікової групи, з обтяженим сімейним флебологічним анамнезом, у яких діагностовано ПМС. Обов'язково слід враховувати факт палін-

ня, індекс маси тіла, малорухливий спосіб життя і професійні статичні навантаження.

Під час консультування легко з'ясувати, чи є у пацієнтки веноспецифічні скарги: біль і важкість у литкових м'язах, зниження толерантності до статичних навантажень, свербіж, печіння і нічні судоми. Про зв'язок із хронічною венозною патологією свідчить посилення симптомів до кінця дня або у разі тривалого перебування у положенні стоячи або сидячи. Фізична активність, відпочинок у горизонтальному положенні і використання медичних компресійних виробів, навпаки, справляють сприятливий ефект. Кількість «венозних» скарг часто збільшується у спекотну пору року, після гарячих ванн, лазні або сауни, а у жінок молодого і середнього віку провокувальним фактором можуть бути циклічні зміни, характерні для лютеїнової фази менструального циклу.

«Золотим стандартом» ранньої діагностики є ультразвукове обстеження вен на ногах, що дозволяє виявити анатомічні підстави для хвороби, а також аналіз крові на дослідження системи згортання. Питання щодо застосування гормонотерапії бажано вирішувати після проведення скринінг-тестів на тромбофілічні маркери, що є досить виправданим для запобігання побічних ефектів [21].

Якщо у жінки, яка використовує КОК, виникають тромботичні ускладнення, лікувальна тактика набуває багатокомпонентного характеру із застосуванням антикоагулянтів, антиагрегантів, периферійних дилататорів, нестероїдних протизапальних засобів, ензимів, препаратів на основі простагландинів, комплексна дія яких спрямована на збільшення тону вен, покращання лімфотоків і мікроциркуляції, купірування вогнищ запалення.

Цікавим є дослідження у жінок, які отримували гормональну терапію понад 4 міс, при цьому 31 із 37 (66,7%) скаргились на важкість і відчуття розпирання у ділянці гомілок, судоми, біль і важкість в ногах. Характерно, що в 11 з них до початку терапії подібних скарг не було, а у 20 з початком лікування відзначено прогресування раніше існуючих скарг. Усім пацієнткам через 4 міс терапії призначено одночасне вживання препарату з діосміном. Відчуття важкості і розпирання у 31 жінки з індукованою або посиленою флебопатією зменшилося уже через 7–10 днів і практично зникло до кінця лікування. Після завершення флеботропного лікування скарги на набряки наприкінці дня зникли у 10 пацієнток, а у 18 – суттєво зменшилась їхня кількість [22].

Ескорт-терапія

Питаннями профілактики ХВН повинен опікуватися кожен лікар, який консультує пацієнтку, у тому числі акушер-гінеколог. Профілактична стратегія включає своєчасну діагностику захворювання, модифікацію способу життя, компресійне лікування та фармакотерапію. Акушер-гінеколог може цілком обгрунтовано рекомендувати пацієнтці змінити умови праці, збільшити динамічну активність, займатися дозволеною ходьбою, регулярною гімнастикою, плаванням.

Фармакотерапія є невід'ємним компонентом сучасного лікування хронічних захворювань вен і слугує надійним засобом підвищення толерантності венозної системи нижніх кінцівок до несприятливих екзо- і ендогенних факторів. При початковій стадії патології уражаються поверхневі, а потім глибокі кровоносні судини, що призводить до застою крові. При перших симптомах ефективним буде лікування проявів на ногах гелями, мазями або кремами із судинозужувальним і анальгезивним ефектом, які зручно використовувати в домашніх умовах [4].

Основу переважної більшості сучасних флеботропних лікарських препаратів становлять біологічно активні речовини рослинного походження – флавоноїди, найпопулярнішим з яких є діосмін. Препарати з діосміном добре вивчені і в змозі полегшити багато симптомів ХВН завдяки впливу на нора-

дреналінзалежні механізми [23]. Застосування препаратів із діосміном при виникненні перших симптомів попередить розвиток хвороби та значно зменшить ризик операції. Дозування і тривалість терапії залежать від показань і перебігу захворювання (у середньому 2–3 міс).

Практикуючому акушеру-гінекологу важливо чітко усвідомлювати, що флебопротектори справляють той чи інший терапевтичний ефект щодо суб'єктивних симптомів, але не зовнішніх проявів захворювання (телеангіектазії, варикозне розширення ретикулярних і підшкірних вен). Ці косметичні дефекти вимагають проведення склеротерапії або термоабляції у профільного спеціаліста [24].

Відповідно до вітчизняних рекомендацій початок курсового застосування флеботропних препаратів доцільно поєднувати з періодом очікуваного загострення захворювання або ймовірного порушення компресійного режиму:

- у спекотну пору року,
- працюючи в умовах підвищеної температури і вологості повітря,
- за необхідності дотримання дрес-коду, тривалого вимушеного перебування у положенні сидячи або стоячи,
- під час багатогодинних авіаційних перельотів,
- подорожування автобусом, автомобілем,
- при збільшенні робочого або побутового навантаження тощо.

У практиці акушера-гінеколога розумно запропонувати ескорт-терапію пацієнткам із групи ризику розвитку ХВН при призначенні естроген-гестагенних контрацептивів або МГТ. В ідеалі перша таблетка діосміну може бути вживана одночасно з першою таблеткою КОК або препарату для МГТ. Надалі пацієнтці можна рекомендувати двомісячні профілактичні курси діосміну двічі на рік.

Не менш важливо використовувати можливість своєчасного усунення веноспецифічних скарг у жінок, які вживають КОК і препарати для МГТ. Вітчизняні дослідники продемонстрували, що застосування препаратів з діосміном протягом двох місяців приводить до вірогідного зменшення інтенсивності суб'єктивних і об'єктивних симптомів флебопатії на тлі вживання естроген-гестагенних препаратів, яке триває [22].

Оперативні методи лікування

Якщо кровообіг має серйозні порушення, то яким би ефективним не був препарат, він може бути безсилий у лікуванні варикозу. Досягнення науки і медицини допомогли створити апарат для безболісного усунення патології – лазер, що генерує випромінювання. Хвилі певного спектра виділяють тепло, яке поглинається кров'ю, і закривають пошкоджену судину зсередини. Це призводить до того, що кров рухається «в обхід» по глибоких венах, а в місці ураження її рух порожниною зупиняється. Після закінчення певного відрізка часу уражені тканини відновлюються природним шляхом, а місце спайки розсмоктується.

Якщо всі наведені вище способи не дали результату, грамотно позбутися патології допоможуть хірургічні методи лікування. Хірургія пропонує і традиційні операції, з розрізом шкіри по довжині запаленої вени, і малоінвазивні, завдання яких впоратися з проблемою з мінімальними розрізами [25]. Усе залежить від клінічної картини захворювання. Сьогодні широко використовуються:

- Флебектомія: традиційна операція, яку проводять при запаленні і розширенні глибоких вен з метою усунення всієї пошкодженої вени; тривалість операції близько двох годин.
- Стрипінг: використовується тонкий зонд, за допомогою якого видаляється розширена вена; операція передбачає тонкі надрізи з двох боків хворої ділянки; зонд вводиться з одного боку (фіксується хвора вена) та виводиться з іншого, тягнучи хвору вену за собою (як би вивертаючи її).

- Мікрофлебектомія: малоінвазивний метод, що спрямований на видалення поверхневих периферійних вен через маленькі надрізи на шкірі.

Отже, відсутність єдиного підходу до лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок зумовлює актуальність проблеми. Метод лікування обирають залежно від вираженості проявів захворювання. На жаль, навіть оперативне лікування не позбавляє рецидивів та ускладнень, а малоінвазивні оперативні втручання застосовують не в усіх лікувальних закладах.

Корисні поради

Незважаючи на значне поширення варикозної хвороби нижніх кінцівок і пов'язаних з нею ускладнень, єдиного погляду щодо етіології і патогенезу захворювання немає. Тому розроблення і впровадження в акушерсько-гінекологічну практику високоефективних засобів профілактики і лікування венозної недостатності набуває важливого значення. Для того, щоб привести до норми судини на ногах, жінці необхідно перш за все дотримуватись простих, але дієвих правил [26]:

1. Активно рухатись кожний день. Правильний кровообіг, а значить, і здоров'я вен напряму залежать від фізичної активності – ходьба (навіть по сходах в офісному будинку), помірний біг, розтягування, йога, плавання.

2. Носити компресійну білизну (один із доступних засобів профілактики ВРВ, який за правильного використання запобігає появі «зірочок» і набряків), не нехтувати зручним взуттям, за необхідності користуватись ортопедичними устілками.

3. Почати вести здоровий спосіб життя. Надмірна маса тіла, тютюнопаління і жирна їжа – головні вороги красивих ніг.

4. Пити не менше 1,5 л рідини на день. При зневодненні кров густішає, і вени ледве її проштовхують.

5. Слідкувати за тим, як ви сидите. Поза «нога на ногу» утруднює правильний кровообіг.

6. Під час використання КОК виконувати ультразвукове ангіосканування вен нижніх кінцівок у плановому порядку, за необхідності, після консультування з лікарем, регулярно вживати флеботропні препарати.

Незважаючи на успіхи у розробленні терапевтичних програм для лікування патологічних «жіночих проблем», багато питань, що стосуються використання КОК і МГТ, вимагають накопичення достовірних клінічних фактів, проведення наукових досліджень з об'єктивним оцінюванням як тяжкості розладів, так і розроблення лікувальних рекомендацій з урахуванням оцінки співвідношення «ризик-користь» препаратів, які призначаються. Ретельний збір анамнезу і грамотне консультування дозволять сучасному акушеру-гінекологу не підкидати дров у палаюче багаття міфів і помилок, пов'язаних із застосуванням гормонотерапії, а попереджати розвиток проблем або своєчасно усувати небажані ефекти. Не відмахуючись від скарг і занепокоєння пацієнток, а пропонуючи сучасні шляхи вирішення проблеми, акушер-гінеколог істотно підвищує прихильність жінок до використання всіх переваг сучасних гормональних препаратів.

Автор огляду О.М. Гончук

(Список літератури знаходиться в редакції)

Multiple Sclerosis and Female Sexual Dysfunction: Impact of Disease Severity and Duration

O.I. Nehrych, V.I. Pyrohova

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Despite a lot of studies of sexual dysfunction there are still no consistent data about the prevalence and characteristics of sexual dysfunction among women with MS, especially it terms of multiple sclerosis severity and duration.

The objective: was to determine the prevalence of various SD symptoms among female MS patients, depending on the age and severity of the disease, and evaluate SD impact on quality of life.

Materials and methods. The study population includes 116 female patients with MS (McDonald's criteria, 2010). Health – related quality of life was measured by the Multiple Sclerosis Quality of Life Questionnaire (MSQOL-54). Sexual dysfunction was assessed with the Sexual Function Index for Women with Multiple Sclerosis Questionnaire.

Results. A direct average correlation between satisfaction with sexual life and relationships; sexual activity and arousal; discomfort and pain during sexual intercourse; direct impact of multiple sclerosis on sexual life and total quality of life, physical health component, mental health component was established ($p < 0.05$). The prevalence of sexual dysfunction increases with the age and disease duration.

Conclusions. Our data confirm that SD is common symptom in women with MS and significantly affect their quality of life.

Key words: multiple sclerosis, female sexual dysfunction.

Розсіяний склероз та сексуальна дисфункція жінок: вплив тяжкості і тривалості захворювання

O.I. Негрич, В.І. Пирогова

Незважаючи на велику увагу дослідників до вивчення сексуальної дисфункції (СД), досі не отримано репрезентативних даних щодо поширеності та особливостей СД у жінок із розсіяним склерозом (РС), особливо стосовно тяжкості та тривалості захворювання.

Мета дослідження: визначення поширеності різних симптомів СД у пацієнток із РС залежно від віку та тяжкості захворювання та оцінювання впливу СД на якість життя цих жінок.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 116 пацієнток із РС (критерії McDonald's, 2010). Якість життя, пов'язану зі здоров'ям, визначали за Анкетою оцінювання якості життя при розсіяному склерозі (MSQOL-54). Статеву дисфункцію оцінювали за допомогою Індексу сексуальних функцій для жінок із РС.

Результати. Установлено пряму середню кореляцію між задоволеністю статевим життям та сексуальною активністю, лібідом; дискомфортом і болем під час статевого акту. Доведено прямий вплив РС на якість статевого життя та загальну якість життя, фізичне та психічне здоров'я ($p < 0.05$). Визначено, що поширеність СД зростає з віком та тривалістю захворювання.

Заключення. Сексуальна дисфункція є поширеним порушенням у жінок із розсіяним склерозом і суттєво впливає на їхню якість життя.

Ключові слова: розсіяний склероз, сексуальна дисфункція.

Расеянный склероз и сексуальная дисфункция женщины: влияние тяжести и продолжительности заболевания

O.I. Негрич, В.И. Пирогова

Несмотря на большое внимание исследователей к изучению сексуальной дисфункции (СД), до сих пор не получено репрезентативных данных по распространенности и особенностям СД у женщин с рассеянным склерозом (РС), особенно что касается тяжести и продолжительности заболевания.

Цель исследования: определение распространенности разных симптомов СД у пациенток с РС в зависимости от возраста и тяжести заболевания и оценка влияния СД на качество жизни этих женщин.

Материалы и методы. В исследование включены 116 пациенток с РС (критерии McDonald's, 2010). Качество жизни, связанное со здоровьем, определяли по Анкете оценки качества жизни при рассеянном склерозе (MSQOL-54). Половую дисфункцию оценивали с помощью индекса сексуальных функций для женщин с РС.

Результаты. Установлена прямая средняя корреляция между удовлетворенностью половой жизнью и сексуальной активностью, либидо; дискомфортом и болью во время полового акта. Доказано прямое влияние РС на качество половой жизни и общее качество жизни, физическое и психическое здоровье ($p < 0.05$). Определено, что распространенность СД растет с возрастом и продолжительностью заболевания.

Заклучение. Сексуальная дисфункция является распространенным нарушением у женщин с рассеянным склерозом и существенно влияет на их качество жизни.

Ключевые слова: рассеянный склероз, сексуальная дисфункция.

Multiple sclerosis (MS) is a chronic, progressive neurological disorder resulting from autoimmune inflammatory demyelination in the central nervous system and one of the most common causes of disability in young people worldwide [1, 2]. The first episode of MS can occur at any age, but usually it affects people of 20–40 years [3]. Women suffer twice more often as men (the ratio ranges from 1.1 to 3.0 in different regions [4].

Sexual dysfunction (SD) is a common symptom of MS,

and a lot of studies indicate that the 40–80% women with MS have intimate disorders [5, 6]. Data on the prevalence of SD are significantly different. These inconsistencies in results may be related to different screening tools and slightly different characteristics of the study groups [7]. Sexual dysfunction often remains underreported and underdiagnosed: only 2,2–5,7% of women discuss their sexual problems with doctors or are diagnosed with SD [5, 7–9].

Table 1

Distribution of women by disease severity (EDSS score)

Disease severity	All, n=116		18–28 years, n=32		29–38 years, n=49		39–49 years, n=35		P1	P2	P3
	n	P [95% CI], %	n	P [95% CI], %	n	P [95% CI], %	n	P [95% CI], %	χ^2	χ^2	χ^2
mild	70	60,35 [51,32–69,03]	27	84,38 [70,00–94,66]	30	61,22 [47,32–74,25]	13	37,14 [22,13–53,56]	4,98**	15,50**	4,74**
moderate	39	33,62 [25,34–42,44]	5	15,62 [5,34–30,00]	16	32,65 [20,37–46,29]	18	51,43 [35,09–67,61]	2,92	9,51**	2,99
severe	7	6,03 [2,45–11,07]	0	0,00	3	6,12 [1,21–14,46]	4	11,43 [3,18–23,87]	2,03	3,89**	0,75

Note: *P₁ – validity data for the difference of indicators of age groups 18–28 years and 29–38 years;

*P₂ – data on the significance of the difference between the indicators of the age groups 18–28 years and 39–49 years;

*P₃ – data on the significance of the difference between the age groups of 29–38 years and 39–49 years;

** – p<0,05.

The etiology and pathogenesis of sexual dysfunction are complex, including musculoskeletal disorders (spasticity, muscle weakness), autonomic dysfunction (impaired bowel, bladder, and genital organs), pain, cognitive disorders (fatigue, memory impairment, depression) to which be added side effects of drugs, and all of which directly or indirectly affect sexual function [8, 10–12]. According to the leading cause, sexual dysfunction is divided into primary, secondary and tertiary [13]. Primary SD develops due to neurological damage in the central nervous system, resulting in direct impairment of sexual responses and feelings. Primary SD in women includes anorgasmia and decreased sensation. Secondary SD results from indirect impact on sexual responses, unrelated to specific nerve pathways to the genitals, including fatigue, muscle tightness, spasticity or weakness and bladder or bowel dysfunction. Tertiary SD relates to psychosocial issues associated with body image, emotional challenges and cultural influences, depression and adverse effect of drugs [6, 13–16].

Despite a lot of studies of sexual dysfunction there are still no consistent data about the prevalence and characteristics of sexual dysfunction among women with MS, especially it terms of multiple sclerosis severity and duration.

The objective: was to determine the prevalence of various SD symptoms among female MS patients, depending on the age and severity of the disease, and evaluate SD impact on quality of life.

MATERIALS AND METHODS

In this clinic-based study we admitted 116 female patients who were being seen routinely in follow-up at the Neurology Department of Lviv Regional Clinical Hospital. Inclusion criteria were definite MS according to the 2010 McDonald criteria [17] and age between 18 and 49 years. Exclusion criterion was the absence of sexual life. The control group consisted of 40 healthy women who were comparable to the study group in age, social status, place of residence.

The local Danylo Halytsky Lviv National Medical University Ethics Committee approved the research proposals for the study. Written informed consent was obtained from all participants. All participants were divided into three age groups: 18–28, 29–38, 39–49 respectively.

Health – related quality of life was measured by a disease-specific instrument the Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL54) [18]. This questionnaire includes one of the most widely used quality of life measures, the SF-36 [19], as a basic core and additional 18 items that are specific to MS. Scoring was performed using the Likert method by averaging items within the scales followed by linear transformation of raw scores into 0–100 scales. Higher values indicated better functioning and well-being. Sexual dysfunction was assessed with the Sexual Function Index for Women with Multiple Sclerosis Questionnaire (SFIMS) that includes 30 questions: availability of a sexual partner, number of sexual partners, the remaining 28 questions address four aspects

of sexual function of women with MS: satisfaction with sex life and relationships (SSR); sexual activity and arousal (SAA); discomfort and pain during intercourse (DPI); the direct impact of multiple sclerosis on sex life (DMS).

Women from the control group completed the questionnaire «Sexual Function Index in Women with Multiple Sclerosis», except for the section on Multiple Sclerosis. Statistical processing of the results was performed using the Statistica 6.0 computer program (StatSoft, Inc.).

RESULTS AND DISCUSSION

The distribution of women according to the severity of MS was performed according to the Expanded Disability Status Scale (Kurtzke EDSS) [19]: mild course (0–3 points), moderate (3,5–5,5 points), severe (6 and more points). It was found that in general, more than half of all women studied had a mild disease course (60,35 [51,32–69,03]%), a third – moderate (33,62 [25,34–42,44]%) and 6,03 [2,45–11,07] had a severe course of MS (Table 1).

In the age group of 29–38 years more than half of women have a mild course of MS (61,22 [47,32–74,25]%, p₁, p₃=0,03), a third – of moderate severity (32,65 [20,37–46,29]%) and three women (6,12 [1,21–14,46]%) have severe disease with MS. Only a third of women in the older age group of 39–49 years had a mild course (37,14 [22,13–53,56]%, p₂=0,001, p₃=0,03), about half – of moderate severity (51,43 [35,09–67,61]%, p₂=0,002) and every tenth woman in this age group had a severe course of MS (11,43 [3,18–23,87]%, p₂=0,05).

Analysis of the severity of the incidence of MS depending on the duration showed that the longer this pathology, the more difficult its course. In particular, in cases of disease duration up to 5 years, no cases of severe MS were reported, and mild cases were prevalent: 68,75% (up to 1 year) and 64,29% of cases (1–5 years). Whereas with the duration of the disease from 5 to 10 years, 5,13% patients have a severe course of MS, and with experience of more than 10 years – in 15,15%, mild disease – only one third of the women studied (39,39%). The assessment of the severity and duration of the disease by age groups once again confirms the growing worsening of the pathology of MS with age. Thus, in the younger age group of 18–28 years out of 32 women, 27 (84,37%) have mild disease with a predominant duration of up to 5 years (19 women) or up to 10 years (10 women). Whereas in the 39–49 age group, only 11 women out of 35 (31,43%) have a mild course, and 7 (20,0%) have a duration of up to 5 years, as most women in this group have a longer course and disease severity. For example, one in five women (18,75 [4,06–40,80]%) aged 39–49 years with a history of MS for more than 10 years has a severe course of this pathology, while those aged 29–38 years – every seventh (14,29 [1,57–36,58]%).

According to the results of the SFIMS questionnaire, the sexual function index (ISF) was calculated, the magnitude of which was assessed by the presence and degree of sexual

Table 2

Sexual dysfunction in MS and control groups (M±SD, %)

Age groups	SD components	M±SD (grade, %)	
		Study group	Control group
All	ISF	78,48±11,90	
	SSR	71,51±14,39*	78,37±10,39*
	SAA	73,49±16,15*	78,72±10,65*
	DPI	89,56±13,94	93,23±11,12
	DMS	75,39±15,54	-
18–28 years	ISF	79,90±11,04	
	SAA	72,02±13,63	74,24±23,21
	SAA	72,28±15,79	78,26±19,32
	DPI	87,25±16,97	86,67±11,55
	DMS	74,51±15,68	-
29–38 years	ISF	80,45±11,44	
	SSR	72,61±14,79*	79,71±8,94*
	SAA	78,42±13,59	82,92±6,81
	DPI	90,49±13,49	93,85±9,80
	DMS	78,17±13,89	-
39–49 years	ISF	74,49±12,61	
	SSR	69,45±14,57*	77,98±9,16*
	SAA	66,91±17,83*	75,14±11,03*
	DPI	89,60±12,78	93,96±12,31
	DMS	71,81±17,46	-

Note: * – P<0,05.

Table 3

Indicators of correlation between ISF and MSQOL54 questionnaires in the general group of women with MS

Indicators	PHC	MHC	MSQOL-54
ISF	0,669*	0,484*	0,522*
SSR	0,517*	0,422*	0,404*
SAA	0,667*	0,464*	0,547*
DPI	0,413*	0,394*	0,356*
DMS	0,460*	0,322*	0,332*

Note: * – P<0,01.

Table 4

Correlation indicators between ISF and MSQOL-54 in the age group 18-28 years of women with MS

Indicators	PHC	MHC	MSQOL-54
ISF	0.861*	0.742*	0.663*
SSR	0.528*	0.580*	0.377
SAA	0.810*	0.728*	0.665*
DPI	0.513*	0.313	0.514*
DMS	0.496*	0.317	0.351

Note: * – P<0,04.

Table 5

Correlation indicators between ISF and MSQOL-54 in the age group 29-38 years of women with MS

Indicators	PHC	MHC	MSQOL-54
ISF	0.554*	0.491*	0.415*
SSR	0.547*	0.492*	0.462*
SAA	0.540*	0.473*	0.367*
DPI	0.408*	0.392*	0.418*
DMS	0.438*	0.362*	0.252

Note: * – P<0,05.

Table 6

Correlation between ISF and MSQOL-54 in the 39-49 age group of women with MS

Indicators	PHC	MHC	MSQOL-54
ISF	0.697*	0.321	0.314
SSR	0.529*	0.084	0.356
SAA	0.697*	0.468*	0.395
DPI	0.409	0.415	0.321
DMS	0.650*	0.374	0.432*

Note: * – P<0,05.

Table 7

Sexual dysfunction and MSQOL-54 correlation (R) in women, depending on the severity of MS (EDSS)

Indicators	PHC	MHC	MSQOL-54
<i>Mild MS</i>			
ISF	0.773*	0.614*	0.519*
SSR	0.583*	0.486*	0.429*
SAA	0.802*	0.683*	0.538*
DPI	0.526*	0.383*	0.459*
DMS	0.502*	0.375*	0.311*
<i>Moderate MS</i>			
ISF	0.405	0.325	0.390
SSR	0.289	0.207	0.299
SAA	0.290	0.305	0.386
DPI	0.451	0.420	0.315
DMS	0.216	0.223	0.153
<i>Severe MS</i>			
ISF	1.000*	0.105	0.949*
SSR	0.949*	0.105	1.000*
SAA	0.949*	0.316	0.889
DPI	0.775	0.775	0.544
DMS	0.462	0.410	0.553

Note: * – P<0,05.

dysfunction: 80% or more – satisfactory sexual function, 60–79% – mild dysfunction (I degree), 40–59% – moderate dysfunction (grade II), 20–39% – severe dysfunction (grade III), 19% or less – very severe dysfunction (grade IV) (Table 2).

It is found that in 43,97% of women with MS, the degree of ISF was less than 80%. The average overall sexual function index was 78,48±11,90% (from 43,66% to 96,48%), which corresponded to mild sexual dysfunction (grade I). Satisfactory sexual function

occurred only in the age group of 29–39 years – 80,45±11,44%.

In three of the four aspects of sexual function in women in the study group, the mean values corresponded to the degree of mild sexual dysfunction (<80%), except for the aspect of «discomfort and pain during sexual intercourse», which in all age groups had a value of satisfactory sexual function (>80%). In the age group 39–49 years, the lowest degree of all SD indicators compared to other age groups (p<0,05), indicating a decrease in sexual function

with age. In the control group, sexual function indicators such as satisfaction with sexual life and relationships, as well as sexual activity and arousal were higher than in women with MS ($p < 0,05$).

To determine the impact of sexual dysfunction on quality of life, we examined the correlation between the two questionnaires. The results of the correlation analysis between the Sexual Function Index (ISF) in general and its four separate aspects with MSQOL54 questionnaire (total quality of life, physical health component (PHC), mental health component (MHC)) showed a significant relationship between these components in women with MS (Table 3).

A direct average correlation between sexual function index (including its four components: satisfaction with sexual life and relationships; sexual activity and arousal; discomfort and pain during sexual intercourse; direct impact of multiple sclerosis on sexual life) and total quality of life, physical health component, mental health component was established ($p < 0,01$).

Assessing the correlation between the above indicators in women of the 18–18 age group, it is found that if a direct relationship between PHC and all ISF indicators is proven, then the MHC has a proven direct relationship with the ISF as a whole, satisfaction sexual life and relationships and sexual activity and arousal ($p < 0,02$). The quality of life index for women of this age has a strong association with ISF in general, sexual activity and arousal, and sexual discomfort and pain ($p < 0,04$) (Table 4).

In women 29–38 years of age, virtually all indicators of these questionnaires show correlated relationships, except for one (no link between quality of life and the direct impact of multiple sclerosis on sex life - $R = 0,252$; $p = 0,108$) (Table 5).

In women aged 39–49, on the contrary, only one link between quality of life and the ISF component of the «direct impact of multiple sclerosis on sex life» ($R = 0,432$; $p = 0,035$) was proven (Table 6).

Mental health scores in this age group have a direct

relationship with sexual activity and arousal only ($R = 0,468$; $p = 0,028$). Medium strengths were found to have direct correlations between physical health scores with virtually all components of ISF (except for sexual discomfort and pain, $p > 0,05$) in women aged 39–49 years.

Assessment of the presence of correlation relationships between the surveyed indicators of the questionnaires, depending on the severity of MS disease confirmed their presence (Table 7).

In particular, with mild EDSS severity, a correlation between all components of the surveyed questionnaires ($p < 0,05$) was demonstrated. In a severe degree, there is a direct strong correlation between physical health indicators and the ISF as a whole and its two components: satisfaction with sexual life and relationships; sexual activity and arousal ($R = 0,95–0,99$; $p < 0,05$). And also between quality of life and ISF as a whole and the component of satisfaction with sex life ($R = 0,95–0,99$; $p < 0,05$).

CONCLUSIONS

Our data confirm that SD is common in the MS population, associated with decreased satisfaction with sexual function. Sexual function impairments strongly correlate with overall quality of life, as well as its physical and mental components (MSQOL54, PHC and MHC). Sexual dysfunction prevalence is higher in the older age group (39–49 years), indicating a decrease in sexual function with age. Every MS patient should be screened for sexual function disorders during routine counseling. Sexual problems have proven to impair patients' quality of life and should not be ignored. Knowledge of the existence and prevalence of the problem, management options significantly increase the chances for patients seeking professional help.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Сведения об авторах

Негрич Оксана Игоревна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

Пирогова Вера Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

REFERENCES

1. Bronner G, Elran E, Golomb J, Korczyn AD. Female sexuality in multiple sclerosis: the multidimensional nature of the problem and the intervention. *Acta Neurologica Scandinavica* 2010;121(5):289–301.
2. 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.
3. Alonso A, Hernan M. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology*. 2008;71(2):129–135.
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).
5. Çelik D, Poyraz E, Bingöl A, İdman E, Özakbaş S, Kaya D. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: Gender differences. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;324(1–2):17–20.
6. Kessler T, Fowler C, Panicker J. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2009;9(3):341–350.
7. Lew-Starowicz M, Rola R. Correlates of Sexual Function in Male and Female Patients with Multiple Sclerosis. *The Journal of Sexual Medicine*. 2014;11(9):2172–2180.
8. Kisić-Tepavčević D, Pekmezović T, Trajković G, Stojčević N, Dujmović I, Mesáros S et al. Corrigendum to «Sexual dysfunction in multiple sclerosis: A 6-year follow-up study» [J. Neurol. Sci. 358 (2015) 317–323]. *Journal of the Neurological Sciences*. 2017;372:201.
9. Khakbazar Z, Daneshfar F, Behboodi-Moghadam Z, Nabavi S, Ghasemzadeh S, Mehran A. The effectiveness of the Permission, Limited Information, Specific suggestions, Intensive Therapy (PLISSIT) model based sexual counseling on the sexual function of women with Multiple Sclerosis who are sexually active. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016;8:113–119.
10. Flachenecker P. Medikamentöse Behandlung der MS. *neuroreha*. 2014;06(01):15–21.
11. Pluta-Fuerst A, Petrović K, Berger T, Fryze W, Fuchs S, Gold R et al. Patient-reported quality of life in multiple sclerosis differs between cultures and countries: a cross-sectional Austrian–German–Polish study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2010;17(4):478–486.
12. Crayton H, Rossman H. Managing the symptoms of multiple sclerosis: A multimodal approach. *Clinical Therapeutics*. 2006;28(4):445–460.
13. Foley F, LaRocca N, Sorgen Sanders A, Zemon V. Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2001;7(6):417–421.
14. Merghati-Khoei E, Qaderi K, Amini L, Korte J. Sexual problems among women with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;331(1–2):81–85.
15. Tepavčević D, Kostić J, Basuroski I, Stojčević N, Pekmezović T, Drulović J. The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQOL-54 in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2008;14(8):1131–1136.
16. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2002;205(1):51–58.
17. 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.
18. Vickrey B, Hays R, Harooni R, Myers L, Ellison G. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Quality of Life Research*. 1995;4(3):187–206.
19. Kurtzke J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–1444.

Статья поступила в редакцию 22.04.2020

Аналіз мікробного спектра у жінок з гнійно-запальними захворюваннями органів малого таза в умовах надання ургентної оперативної гінекологічної допомоги з урахуванням факторів ризику

Є.О. Григор'єв, П.О. Ситнік, А.В. Дьяков, О.Г. Ситнік
КНП «Міська клінічна лікарня № 1» Одеської міської ради

Мета дослідження: визначення та аналіз мікробного спектра у жінок з гнійно-запальними захворюваннями органів малого таза в умовах надання ургентної оперативної гінекологічної допомоги з урахуванням факторів ризику.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на базі МКЛ № 1 м. Одеса протягом 2015–2019 рр. Обстежено 47 хворих, які отримали ургентне хірургічне лікування щодо гнійно-запальних захворювань органів малого таза. Середній вік хворих становив $38,3 \pm 1,5$ року. Хворі перебували у стаціонарі у середньому $10,5 \pm 0,5$ доби.

Аналіз проводили з використанням класичних методик та за результатами антибіотикограм.

Результати. Гнійно-септичні ускладнення спостерігалися у 18 (38,3%) жінок. Під час проведення інтраопераційного скринінгу мікрофлори, виділену з абсцесів, крові, гнійного відокремлюваного, дренажів та післяопераційних ран, було отримано та вивчено у 30 (63,8%) хворих. Детальна картина виглядала так: *Staphylococcus epidermidis* виявлено у 46,2%, *E. coli* – у 20,5%, *Staphylococcus saprophyticus* – у 12,8%, *Staphylococcus heholicus* – у 5,1%, *Micrococcus* – у 5,1%, *Enterococcus faecalis* – у 2,6%, *Bacillus saprophyticus* – у 2,6%, *Corynebacterium* – у 2,6%, *Streptococcus saprophyticus* – у 2,6% пацієнтів. Об'єднавши стафілококи в одну групу, було зареєстровано, що частка *Staphylococcus* зі всієї отриманої мікрофлори становила 66%.

Було з'ясовано, що з 30 випадків інтраопераційного висівання бактеріальної флори у 22 (73,32%) жінок зафіксовано в анамнезі штучне переривання вагітності (OR=1,93).

Так, у 6 хворих (20,0% від усієї кількості випадків реєстрації мікрофлори) виявлено мікробні асоціації різного складу, у 100% випадків до складу асоціацій входили стафілококи.

Подальший аналіз виявив залежність наявності мікробної асоціації від наявності штучних абортів в анамнезі жінки. Так, з 6 випадків інтраопераційної реєстрації мікробних асоціацій у 5 жінок фіксували в анамнезі штучне переривання вагітності, тобто 83,0% (RR=1,67).

Заключення. 1. За даними бактеріологічної лабораторії МКЛ № 1, мікрофлору, виділену з абсцесів, крові і гнійного відокремлюваного, було отримано та вивчено її видовий склад у 30 хворих. Отже, бактеріальна культура із загальної кількості хворих виділена у 63,8%.

2. Серед збудників гнійно-запальних захворювань органів малого таза та гнійно-септичних ускладнень лідирує стафілокок (66%), рідше – кишкова паличка (20,6%).

3. Під час проведення дослідження було з'ясовано, що з 30 хворих, у яких виділена бактеріальна культура, у 24 (80%) пацієнток було зафіксовано збудники у формі монокультур, а у 6 (20%) хворих була підтверджена наявність бактеріальних асоціацій. Стафілококи виявили у 100% з числа всіх випадків мікробних асоціацій, а кишкову паличку – у 50,0%.

4. Проведений аналіз виявив залежність наявності в анамнезі жінки штучних абортів та реєстрації мікробного спектра. Так, з 30 випадків інтраопераційного висівання бактеріальної флори у 22 (73,32%) жінок фіксували в анамнезі штучне переривання вагітності (OR=1,93). А з 6 випадків реєстрації мікробних асоціацій у 5 жінок в анамнезі виявили штучні аборти, тобто 83,0% (RR=1,67).

Ключові слова: гнійно-запальні захворювання органів малого таза, мікробний спектр, фактори ризику.

Analysis of the microbial spectrum in women with purulent-inflammatory diseases of the pelvic organs in the context of the provision of urgent surgical gynecological care, taking into account risk factors

E. Grigoriev, P. Sytnik, A. Dyakov, O. Sytnik

The objective: determination and analysis of the microbial spectrum in women with purulent-inflammatory diseases of the pelvic organs in the conditions of providing urgent surgical gynecological care, taking into account risk factors.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of City Clinical Hospital № 1 in Odessa during 2015–2019. 47 patients who underwent urgent surgical treatment for purulent-inflammatory diseases of the pelvic organs were examined. The average age of the patients was $38,3 \pm 1,5$ g. Patients were in the hospital on average $10,5 \pm 0,5$ days.

The analysis was carried out using classical methods with the results of an antibioticogram.

Results. Purulent-septic complications were observed in 18 women (38,3%). When conducting intraoperative screening of microflora isolated from abscesses, blood, purulent discharge, drainage and postoperative wounds, 30 (63,8%) patients were obtained and studied. A detailed picture was as follows: *Staphylococcus epidermidis* – 46,2%, *E. coli* – 20,5%, *Staphylococcus saprophyticus* – 12,8%, *Staphylococcus heholicus* – 5,1%, *Micrococcus* – 5,1%, *Enterococcus faecalis* – 2,6%, *Bacillus saprophyticus* – 2,6%, *Corynebacterium* – 2,6%, *Streptococcus saprophyticus* – 2,6%. By combining staphylococci in one group, it was found that the proportion of *Staphylococcus* from the entire microflora obtained was 66%.

It was found that out of 30 cases of intraoperative seeding of bacterial flora, 22 women (73,32%) had a history of artificial termination of pregnancy (OR=1,93).

So, in 6 patients (20,0% of the total number of microflora cases) microbial associations of various composition took place, and in 100% of cases the associations included staphylococci.

Further analysis revealed a dependence on the presence of microbial association and the presence in the woman's history of artificial abortions. So with 6 cases of intraoperative registration of microbial associations, 5 women had a history of artificial termination of pregnancy, that is, 83,0% (RR=1,67).

Conclusions. 1. According to the bacteriological laboratory of City Clinical Hospital No. 1, the species composition of microflora isolated from abscesses, blood, and purulent discharge was obtained and studied in 30 patients. Thus, the bacterial culture of the total number of patients allocated in 63,8%.

2. Among pathogens of purulent-inflammatory diseases of the pelvic organs and purulent-septic complications, staphylococcus (66%), less often *Escherichia coli* (20,6%).

3. During the study, it was found that out of 30 patients with a bacterial culture, pathogens in the form of monocultures were isolated in 24 patients (80%), and the presence of bacterial associations was confirmed in 6 (20%) patients. Staphylococci were present in 100% of all cases of microbial associations, and *E. coli* in 50,0%.

4. The analysis revealed a dependence on the presence in a woman's history of artificial abortions and registration of the microbial spectrum. So out of 30 cases of intraoperative inoculation of the bacterial flora, 22 women (73,32%) had a history of artificial termination of pregnancy (OR=1,93). And out of 6 cases of registration of microbial associations, 5 women had a history of abortion, that is, 83,0% (RR=1,67).

Key words: purulent-inflammatory diseases of the pelvic organs, microbial spectrum, risk factors.

Анализ микробного спектра у женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями органов малого таза в условиях предоставления ургентной оперативной гинекологической помощи с учетом факторов риска Е.А. Григорьев, П.А. Ситник, А.В. Дьяков, А.Г. Ситник

Цель исследования: определение и анализ микробного спектра у женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями органов малого таза в условиях предоставления ургентной оперативной гинекологической помощи с учетом факторов риска.

Материалы и методы. Исследование проводили на базе ГКБ №1 г. Одесса в течение 2015–2019 гг. Обследовано 47 больных, перенесших ургентное хирургическое лечение по поводу гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза. Средний возраст больных составил $38,3 \pm 1,5$ года. Больные находились в стационаре в среднем $10,5 \pm 0,5$ суток.

Анализ проводили с использованием классических методик и по результатам антибиотикограмм.

Результаты. Гнойно-септические осложнения наблюдались у 18 (38,3%) женщин. При проведении интраоперационного скрининга микрофлора, выделенная из абсцессов, крови, гнойного отделяемого, дренажей и послеоперационных ран, была получена и изучена у 30 (63,8%) больных. Подробная картина выглядела так: *Staphylococcus epidermidis* выявили у 46,2%, *E. coli* – у 20,5%, *Staphylococcus saprophyticus* – у 12,8%, *Staphylococcus heholicus* – у 5,1%, *Micrococcus* – у 5,1%, *Enterococcus faecalis* – у 2,6%, *Bacillus saprophyticus* – у 2,6%, *Corynebacterium* – у 2,6%, *Streptococcus saprophyticus* – у 2,6% пациентов. Объединив стафилококки в одну группу, было зарегистрировано, что доля *Staphylococcus* из всей полученной микрофлоры составила 66%.

Было выяснено, что из 30 случаев интраоперационного посева бактериальной флоры у 22 (73,32%) женщин зафиксировали в анамнезе искусственное прерывание беременности (OR=1,93).

Так, у 6 больных (20,0% из всего количества случаев регистрации микрофлоры) выявлены микробные ассоциации различного состава, в 100% случаев в состав ассоциаций входили стафилококки.

Дальнейший анализ выявил зависимость наличия микробной ассоциации от наличия искусственных абортов в анамнезе женщины. Так, из 6 случаев интраоперационной регистрации микробных ассоциаций 5 женщин имели в анамнезе искусственное прерывание беременности, то есть 83,0% (RR=1,67).

Заключение. 1. По данным бактериологической лаборатории ГКБ №1, микрофлору, выделенную из абсцессов, крови и гнойного отделяемого, было получено и изучено ее видовой состав у 30 больных. Таким образом, бактериальная культура из общего количества больных выделена у 63,8%.

2. Среди возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза и гнойно-септических осложнений лидирует стафилококк (66%), реже – кишечная палочка (20,6%).

3. При проведении исследования было выяснено, что из 30 больных, у которых выделена бактериальная культура, у 24 (80%) пациенток были зафиксированы возбудители в форме монокультур, а у 6 (20%) больных было подтверждено наличие бактериальных ассоциаций. Стафилококки выявили в 100% из числа всех случаев микробных ассоциаций, а кишечную палочку – в 50,0%.

4. Проведенный анализ выявил зависимость наличия в анамнезе женщины искусственных абортов и регистрации микрофлоры. Так, из 30 случаев интраоперационного посева бактериальной флоры у 22 (73,32%) женщин фиксировали в анамнезе искусственное прерывание беременности (OR=1,93). А из 6 случаев регистрации микробных ассоциаций у 5 женщин в анамнезе были искусственные аборты, то есть 83,0% (RR=1,67).

Ключевые слова: гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза, микробный спектр, факторы риска.

Запальні процеси жіночих статевих органів мають величезне соціально-демографічне та економічне значення та продовжують посідати чільне місце у структурі гінекологічних захворювань [2, 4, 6, 7].

Гнійно-запальні захворювання органів малого таза (ГЗЗОМТ) характеризуються різними проявами залежно від рівня ураження і сили запальної реакції. Захворювання розвивається внаслідок проникнення у статеві шляхи збудника і за наявності сприятливих умов для його розвитку і розмноження [3, 5].

Гнійно-запальні захворювання характеризуються резистентністю мікроорганізмів до використовуваної антибактеріальної терапії, високою вірулентністю нозокоміальної інфекції, зміною етіологічної структури, трансформацією клінічної симптоматики в бік стертих форм та атипового перебігу [1, 2].

Серед збудників післяопераційних гнійно-септичних ускладнень (ГСУ) в сучасній клініці, як і раніше, лідирує стафілокок [1, 2]. У США *S. aureus* зумовлює 19% хірургічної ранової інфекції; у багатьох інших країнах світу цей показник досягає 50% [6].

Переважає більшість ГСУ зумовлені власною умовно-патогенною мікрофлорою, серед якої значною мірою переважають

займають облигатні анаеробні мікроорганізми [9]. Так, у дослідженнях S. Faro та ін., встановлено, що загальна летальність хірургічних хворих так чи інакше пов'язана з інфекцією [1].

У зв'язку тим, що ГЗЗОМТ характеризуються резистентністю мікроорганізмів до використовуваної антибактеріальної терапії, високою вірулентністю до нозокоміальної інфекції з необхідністю тривалої, більш інтенсивної і дорожчої терапії, з недостатньою кількістю наукових досліджень у цьому напрямі, особливо актуальним і практично значущим є постійний моніторинг микробного спектра у хворих із ГЗЗОМТ.

Мета дослідження: визначення та аналіз микробного спектра у жінок із ГЗЗОМТ в умовах надання ургентної оперативної гінекологічної допомоги з урахуванням факторів ризику.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведений аналіз медичної документації хворих, які проходили стаціонарне лікування у міській клінічній лікарні №1 міста Одеси у гінекологічному відділенні за 2015–2019 рр.

Досліджували випадки післяопераційних ГСУ та аналіз мікробного спектра у 47 хворих, які перенесли ургентне хірургічне лікування ГЗЗОМТ.

Вивчали патологію хворих, об'єм оперативного лікування та післяопераційний перебіг хвороби. Аналізу підлягали прояви генералізованих та локальних післяопераційних ускладнень на тлі таких патологій, що були ускладнені перитонітом:

- гнійний сальпінгіт,
- піосальпінкс (з перфорацією),
- тубоваріальні абсцеси (ТОА),
- абсцес малого таза,
- позаликарняний аборт з лихоманкою.

Усім хворим проводили рутинне та динамічне фізикальне обстеження, інтраопераційні бактеріологічні дослідження. Проводили також порівняльну характеристику хворих.

Бактеріологічні методи дослідження використовували з урахуванням можливостей лабораторій КНП «МКЛ № 1» на момент набору клінічного матеріалу. Аналіз виконували з використанням класичного мікробіологічного аналізу та за результатами антибіотикограм. Рутинний інтраопераційний мікробіологічний аналіз проводили без урахування кількісного показника.

Статистичне оброблення даних здійснювали за допомогою методів варіативної статистики на персональному комп'ютері Pentium(R) Dual-Core CPU E6500 з використанням програмного забезпечення Microsoft Office Professional + 2013 на базі Microsoft Windows 10 Pro та програмного забезпечення Statistica 13.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік хворих із ГЗЗОМТ, які проходили оперативне лікування у Міської лікарні № 1 м. Одеса, становив $38,3 \pm 1,5$ року. Хворі перебували у стаціонарі від 5 до 14 діб, у середньому – $10,5 \pm 0,5$ доби.

Під час госпіталізації у жінок спостерігались ознаки загальної інтоксикації, пельвіоперитоніту та перитоніту, симптоми подразнення очеревини.

У перші дві доби хворим виконували операції різних об'ємів, а саме:

- тотальну гістеректомію,
- субтотальну гістеректомію,
- аднексектомію,
- тубектомію,
- комбіновану лапароскопію,
- дренування черевної порожнини,
- сальпінгооваріолізис,
- тотальну пангістеректомію,
- дренування черевної порожнини.

ГСУ спостерігалися у 18 (38,3%) жінок, що відповідає даним літератури [2, 4]. Гіпертермію фіксували у 16 хворих (мах=39,3). В 11 хворих виявляли інфільтрації післяопераційного рубця, ознаки ранової інфекції. В однієї з хворих на тлі післяопераційних ускладнень зареєстровано післяопераційний парез кишечника. У двох жінок фіксували розходження швів на післяопераційній рані.

Найчастіше післяопераційні ГСУ спостерігалися у хворих, які проходили стаціонарне лікування щодо абсцесу малого таза та позаликарняного аборту з лихоманкою. Виникнення ГСУ у цих жінок становило 100%. Генералізовані післяопераційні ускладнення у формі синдрому системної запальної відповіді фіксували у трьох хворих.

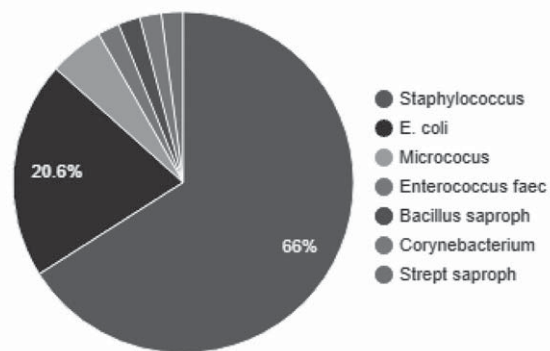
Під час проведення інтраопераційного скринінгу мікрофлору, виділену з абсцесів, крові, гнійного відокремлюваного, дренажів та післяопераційних ран, було отримано та вивчено у 30 (63,8%) хворих (табл. 1).

Таблиця 1

Видовий склад отриманої мікрофлори у прооперованих хворих (n=30)

Мікрофлора	%
Staphylococcus epidermidis	46,2
E. coli	20,5
Staphylococcus saprophyticus	12,8
Staphylococcus heholicus	5,1
Micrococcus	5,1
Enterococcus faecalis	2,6
Bacillus saprophyticus	2,6
Corynebacterium	2,6
Streptococcus saprophyticus	2,6

Об'єднавши стафілококи в одну групу, було з'ясовано, що частка Staphylococcus від усієї отриманої мікрофлори становила 66% (малюнок).



Видовий склад отриманої мікрофлори у прооперованих хворих

Треба зауважити, що склад виділеної мікрофлори з рани під час операції співпадав зі складом мікрофлори, яка була висіяна з післяопераційної рани і відокремлюваного матеріалу дренажів. Ця мікрофлора зникла за кілька днів після початку антибіотикотерапії.

Протягом дослідження було з'ясовано, що з 30 випадків інтраопераційного висівання бактеріальної флори у 22 (73,32%) жінок фіксували в анамнезі штучне переривання вагітності (OR=1,93).

Необхідно окремо відзначити отримані результати щодо бактеріальних асоціацій у жінок, що пройшли оперативне лікування стосовно ГЗЗОМТ. Як відомо, за наявності мікробних асоціацій захворювання перебігає тяжче, ніж спричинене будь-якою з бактерій, що входять до асоціацій [2, 7]. Так, у 6 хворих (20,0% з усієї кількості випадків реєстрації мікрофлори) діагностували мікробні асоціації різного складу, у 100% випадків до складу асоціацій входили стафілококи (табл. 2).

Таблиця 2

Склад висіяних бактеріальних асоціацій в 6 випадках

Варіанти мікробних асоціацій, n=6		
St. Epidermidis	St. heholicus	Micrococcus
St. Epidermidis	St. hemoliticus	E.coli
St. Epidermidis	St. Saprophyticus	E.coli
St. Epidermidis	E.coli	
St. Epidermidis	St. Saprophyticus	
Enterococcus faecalis	St. Epidermidis	

Подальший аналіз виявив залежність наявності мікробної асоціації від наявності штучних абортів в анамнезі жінки. Так, з 6 випадків інтраопераційної реєстрації мікробних асоціацій у 5 жінок виявляли в анамнезі штучне переривання вагітності, тобто 83,0% (RR=1,67).

Отриманий у даному дослідженні мікробний спектр може трохи різнитись з результатами інших вітчизняних досліджень. Вважаємо, що на отримані результати можуть впливати особливості клімату Одеси і морський промислово-торговий чинник.

ВИСНОВКИ

1. За даними бактеріологічної лабораторії МКЛ № 1 мікрофлору, виділену з абсцесів, крові і гнійного відокремлюваного, було отримано та вивчено її видовий склад у 30 хворих. Отже, бактеріальна культура із загальної кількості хворих виділена у 63,8%.

2. Серед збудників гнійно-запальних захворювань органів малого таза та гнійно-септичних ускладнень лідирує стафілокок (66%), рідше – кишкова паличка (20,6%).

3. Під час проведення дослідження було з'ясовано, що з 30 хворих, у яких виділена бактеріальна культура, у 24 (80%) пацієнток було зафіксовано збудники у формі монокультур, а у 6 (20%) хворих була підтверджена наявність бактеріальних асоціацій. Стафілококи виявили у 100% з числа всіх випадків мікробних асоціацій, а кишкову паличку – у 50,0%.

4. Проведений аналіз виявив залежність наявності в анамнезі жінки штучних абортів та реєстрації мікробного спектра. Так, з 30 випадків інтраопераційного висівання бактеріальної флори у 22 (73,32%) жінок фіксували в анамнезі штучне переривання вагітності (OR=1,93). А з 6 випадків реєстрації мікробних асоціацій у 5 жінок в анамнезі виявили штучні аборти, тобто 83,0% (RR=1,67).

Сведения об авторах

Григорьев Евгений Алексеевич – Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая больница № 1» Одесского городского совета 68008, г. Одесса, ул. Мясоедовская, 32; тел.: (048) 793-73-30. *E-mail: gea.od.ua@gmail.com*

Ситник Павел Алексеевич – Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая больница № 1» Одесского городского совета 68008, г. Одесса, ул. Мясоедовская, 32; тел.: (096) 864-59-67. *E-mail: pasha_si@ukr.net*
<https://orcid.org/0000-0001-7542-0964>

Дьяков Анатолий Валентинович – Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая больница № 1» Одесского городского совета 68008, г. Одесса, ул. Мясоедовская, 32; тел.: (048) 793-73-05. *E-mail: golos364@gmail.com*

Ситник Алексей Георгиевич – Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая больница № 1» Одесского городского совета 68008, г. Одесса, ул. Мясоедовская, 32; тел.: (048) 793-73-32. *E-mail: a_sitnik@ukr.net*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Козлов В.К. Сепсис. Этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – К., 2007. – 296 с.
2. Кузин М.И., Ветшев П.С., Кузин Н.М. Хирургические болезни. – М., 2006. – 784 с.
3. Подольский Вл.В., Подольский В.В., Федорич П.В. Оптимізація лікування хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок фертильного віку з урахуванням міжнародного досвіду: методичні рекомендації (№ 94/2017). – К., 2018. – 12 с.
4. Рожковська Н.М., Ситнік П.О. Прогнозування ризику ускладнень запальних процесів органів малого таза у жінок // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 147–150.
5. Ситнік П.О. Стан мікробіоценозу статеві системи у жінок з гнійними запальними процесами органів малого таза // Здоровье женщины. – 2016. – № 6. – С. 127–130.
6. Bugg C.W., Taira T. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis And Treatment In The Emergency Department// Emergency Medicine Journal. – 2016. – Vol. 18 (12). – P. 1–24.
7. Lee L. Pelvic inflammatory disease // JAAPA. – 2017. – Vol. 30 (2). – P. 47–48.

Статья поступила в редакцию 17.03.2020

Особливості клінічного застосування пробіотиків в акушерській практиці

Д.Г. Коньков

Національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця

Основна роль у підтримці сталості мікробіоти піхви належить лактобацилам, що виконують бар'єрну функцію, перешкоджаючи розмноженню умовно-патогенних та появи патогенних мікроорганізмів за рахунок продукування перекису водню, молочної кислоти, бактерицинів, ендобіотиків. Естрогензалежна здатність лактобацил до адгезії на епітеліальних клітинах піхви допомагає їм забезпечувати колонізаційну резистентність вагінального біотопа. Разом з труднощами лікування вагінальних інфекцій у жінок під час вагітності, що пов'язані із обмеженням застосування антибактеріальних препаратів, однією з причин рецидивів генітальних інфекцій можна розглядати відсутність або неадекватну корекцію мікробіоценозу піхви.

В огляді літератури представлені сучасні дані стосовно превенції та лікування дисбіотичних порушень в акушерській практиці. Приділено увагу особливостям клінічного використання пробіотиків під час вагітності. Розглянуто питання щодо здатності пробіотиків попереджати розвиток «великих акушерських синдромів» та профілакувати ранні неонатальні ускладнення.

Ключові слова: мікробіота піхви, невиношування вагітності, передчасні пологи, преєклампсія, пробіотики, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*.

The features of clinical applying of probiotics in obstetric practice

D.G. Konkov

The main role in maintaining the constancy of the vaginal microbiota belongs to lactobacilli, which perform a barrier function, prevent the spreading of opportunistic pathogens and appearance of pathogenic microorganisms due to the production of hydrogen peroxide, lactic acid, bacteriocins, and endobiotics. The estrogen-dependent ability of lactobacilli to adhere to vaginal epithelial cells helps them to provide colonization resistance to the vaginal microbiota. Along with the difficulties in treating vaginal infections in women during pregnancy, which are associated with the restriction of the use of antibacterial medications, one of the causes of relapse of genital infections can be considered the absence or inadequate correction of vaginal microbiocenosis.

The literature review presents current data on the prevention and treatment of dysbiotic disorders in obstetric practice. Attention is paid to the clinical features of the use of probiotics during pregnancy. Questions on the ability of probiotics to prevent the development of «great obstetrical syndromes» and to prevent early neonatal complications are considered to.

Key words: vaginal microbiota, miscarriage, preterm birth, preeclampsia, probiotics, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*.

Особенности клинического применения пробиотиков в акушерской практике

Д.Г. Коньков

Основная роль в поддержании постоянства микрофлоры влагалища принадлежит лактобациллам, которые выполняют барьерную функцию, препятствуя размножению условно-патогенных и появлению чужеродных микроорганизмов за счет продукции перекиси водорода, молочной кислоты, бактерицинов и эндобіотиков. Эстрогензависимая способность лактобацилл к адгезии на эпителиальных клетках влагалища помогает им обеспечивать колонизационную резистентность микрофлоры влагалища. Наряду с трудностями лечения вагинальных инфекций у женщин во время беременности, которые связаны с ограничением применения антибактериальных препаратов, одной из причин рецидивов генитальных инфекций можно рассматривать отсутствие или неадекватную коррекцию микробиоценоза влагалища.

В обзоре литературы представлены современные данные по превенции и лечению дисбиотических нарушений в акушерской практике. Уделено внимание особенностям клинического использования пробиотиков во время беременности. Рассмотрены вопросы о способности пробиотиков предупреждать развитие «больших акушерских синдромов» и профилактировать ранние неонатальные осложнения.

Ключевые слова: микрофлора влагалища, невынашивание беременности, преждевременные роды, преэклампсия, пробиотики, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus gasseri*.

Сьогодні велику увагу дослідники та практикуючі лікарі приділяють жіночому репродуктивному здоров'ю. Останнє визначається безліччю факторів, одним з яких є вагінальний мікробіом. Вагінальний мікробіом нараховує понад 300 видів мікроорганізмів й знаходиться у тісному зв'язку зі структурними компонентами піхви [1, 28, 30]. Піхва має багатошаровий плоский незроговілий епітелій, схильний до циклічних змін у відповідь на дію статевих гормонів. Естроген сприяє насиченню епітелію глікогеном, який мікроорганізми, здатні до його метаболізму, використовують у якості основного поживного субстрату [7, 13, 43]. Крім того, молочна кислота стимулює активацію Т-хелперів 17-го типу, що належать до підкласу ТН-лімфоцитів, а також дозрівання дендритних клітин та індукуює синтез γ-інтерферону.

У піхві виявляють більше 10 видів лактобацил, але при цьому не вдається визначити жодного виду, який був би на-

явний у всіх жінок [5, 46]. Із вагінального вмісту виділяють *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. gasseri*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. plantarum*, *L. cellobiosis* [5, 11, 12]. За даними більшості дослідників, переважним видом є *L. acidophilus* [11]. Установлено зміни кількості вагінальних молочнокислих бактерій залежно від рівня гормонів у різні фази менструального циклу, відзначено зниження їхнього вмісту під час менструації [5, 26, 40]. Зафіксовано, що під час вагітності під впливом гормонів жовтого тіла у слизовій оболонці створюються сприятливі умови для життєдіяльності лактобацил. У результаті зі збільшенням термінів вагітності їхня кількість збільшується. Крім того, вагінальна мікрофлора сприяє нормальному перебігу вагітності та забезпечує первинну колонізацію новонародженого у разі природних пологів [5, 8, 23, 43, 50].

Серед численних причин невиношування вагітності важливу роль відіграють інфекції, що передаються статевим

Таблиця 1

Субстанції, для яких притаманна пробіотична дія [11]

Вид пробіотичної дії	Вид субстанції
Пробіотики	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Saccharomyces</i>
Пребіотики	Оліго- і полісахариди; поліспирти; амінокислоти та пептиди; ферменти; органічні вищі жирні кислоти; антиоксиданти; рослинні і мікробні екстракти
Синбіотики	Поєднання пробіотичних штамів та пребіотиків
Метабіотики	Бактеріоцини, інші антимікробні молекули; коротколанцюгові жирні кислоти, інші органічні кислоти; біогенні поверхнево-активні речовини; полісахариди; пептидоглікани; тейхоеві кислоти; ліпо- та глікопротеїни; вітаміни; антиоксиданти; нуклеїнові кислоти; білки та ін.

шляхом. Крім обстеження, для виявлення цієї групи захворювань, особливе місце у системі гінекологічної допомоги посідає мікробіологічне дослідження виділень жіночих статевих органів на аеробні та факультативно-анаеробні мікроорганізми. Найбільш доступним, а тому широко використовуваним у практиці лікаря, є дослідження матеріалу з піхви та каналу шийки матки. Е.Ф. Кира (2015) зазначає, що вивчення мікробного пейзажу піхви у вагітних з клінічними проявами вагінального дисбіозу проводять з метою визначення терапевтичної тактики, що є одним з головних напрямків профілактики репродуктивної та перинатальної патології [9].

Актуальність проблеми цервіковагінальних інфекцій під час вагітності визначається перш за все їхньою високою частотою – від 45,7% до 82,7% [8]. Крім цього, багато авторів підтверджують причинно-наслідковий зв'язок між інфекційним процесом у слизових оболонках піхви і шийки матки і такими ускладненнями вагітності, як плацентарна дисфункція, внутрішньоутробні інфекції плода, прееклампсія та передчасні пологи тощо [3, 4, 10, 18, 21, 33, 38].

На особливу увагу заслуговують генітальні інфекції на ранніх термінах вагітності як тригер імунопатологічних порушень, що призводять до формування «великих акушерських синдромів». Найбільш драматичні наслідки для матері та плода пов'язують з інфекціями, які зумовлені грамнегативними бактеріями (носіями ендотоксинів або ліпополісахаридів – ЛПС). У якості найбільш ймовірних джерел ЛПС в організмі розглядають травний тракт та піхву в умовах інфікування або дисбіозу, що супроводжується підвищенням локальної концентрації грамнегативних бактерій та посиленням транслокації ЛПС [2, 4, 17, 27].

Незважаючи на сучасні діагностичні технології та прийняту у вітчизняній гінекології двоетапну тактику лікування цервіковагінальних інфекцій, зберігається висока частота їхніх рецидивів. Під час вагітності частота рецидивів бактеріальних вагінозів (БВ) становить від 3,6% до 30%, неспецифічних або аеробних вагінітів – 16,7–35,9%, кандидозних вагінітів – 22,5–45,9% [2, 13, 25, 31, 32, 45].

Відновлення вагінального біотопа після антибактеріальної терапії цервіковагінальних інфекцій у I триместрі важливо для збереження протинфекційного захисту нижнього відділу статевого тракту жінки протягом всієї вагітності. У клінічній практиці для корекції мікробіоценозу піхви використовують в основному дві групи лікарських засобів: пробіотичні препарати та засоби, що підкислюють вагінальний вміст [9, 16, 22, 43].

Пробіотичні препарати містять штами лактобактерій, що адгезуються до клітин епітелію, блокують епітеліальні рецептори для патогенних мікробів, а також виробляють молочну кислоту. Тим самим вони знижують кислотність вагінального вмісту, пригнічуючи ріст умовно-патогенної мікрофлори. При використанні кислотомістких препаратів (молочна кислота, аскорбінова кислота) індуковане кисле середовище у піхві пригнічує ріст анаеробних бактерій і дозволяє відновити колонізацію власними видами лактобактерій [1, 4, 9, 11, 19, 29].

Проте на сьогодні у разі корекції дисбіотичних станів та лікуванні генітальних інфекцій у вагітних відсутні чіткі критерії вибору препарату для відновлення мікробіоценозу піхви. Виявлення таких критеріїв може стати основою ефективного відновлення колонізаційної резистентності нижнього відділу статевих органів й сприятиме профілактиці рецидивів цервіковагінальних інфекцій, мінімізації їхнього негативного впливу на перебіг вагітності та перинатальні наслідки. Саме це й стало метою аналізу даного огляду літературних джерел.

Якщо аналізувати рівні пробіотичної дії, хотілося б відзначити, що ця дія характерна для суто пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків та метабіотиків (табл. 1).

Пробіотики – це живі мікроорганізми, для яких притаманний оздоровчий ефект щодо організму людини. Пребіотики – речовини або комплекси речовин, що забезпечують сприятливий вплив на організм людини у результаті виборчої стимуляції росту та/або підвищення біологічної активності нормальної мікрофлори кишечника [37, 44].

Синбіотики – препарати, що були отримані шляхом раціональної комбінації пробіотиків з пребіотиками. Метабіотики – структурні компоненти пробіотичних мікроорганізмів, та/або їхніх метаболітів, та/або сигнальних молекул з відомою хімічною структурою, яка може оптимізувати специфічні фізіологічні функції, метаболічні реакції або реакції поведінки, що пов'язані із діяльністю макроорганізму та його мікрофлори [11].

Для пробіотиків характерна імуномодульовальна активність, здатність стимулювати секрецію муцину та підвищувати щільність міжклітинних сполучень, що сприяє посиленню бар'єрної функції слизових оболонок. Свою опосередковану антимікробну дію вони здійснюють шляхом продукування антимікробних молекул та конкурентного гальмування патогенів [3, 5, 15, 34, 36, 42, 47].

Клінічна класифікація пробіотичних штамів представлена у табл. 2.

У жінок репродуктивного віку у піхві частіше домінують серед нормофлори види *Lactobacillus crispatus* та *Lactobacillus iners*, рідше – *Lactobacillus gasseri* і *Lactobacillus jensenii*. Домінування *Lactobacillus crispatus* асоційоване з високою частотою лактофлори та малою кількістю умовно-патогенних мікроорганізмів у мікробіоценозі. Це дозволяє розглядати переважання даного виду як сприятливий фон для підтримання нормоценозу. У пацієнток з вираженими дисбіотичними порушеннями, як правило, єдиним детектувальним видом лактобацил був *Lactobacillus iners* [12].

Важливу роль у механізмах антимікробної та віруліцидної активності лактобацил відіграє їхня здатність до продукування перекису водню. Так, виявлено вірусцидну дію

Клінічна класифікація пробіотичних штамів [11]

Вид пробіотичних штамів	Штам	Клінічний ефект
Кисломолочні	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. bulgaricum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>Str. thermophilus</i> , <i>Enterococci</i> L-3, <i>B. lactis</i>	Продукують молочну кислоту і впливають на мікробіоценоз (інгібують ріст патогенної і стимулюють ріст нормальної флори). Посилюють секреторну функцію, перистальтику кишечника, імунну систему, поліпшують усмоктування кальцію, фосфору, магнію і заліза. Показані при лактазній недостатності
Донорські	<i>Bifidobacteriae bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. adolescents</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. gasseri</i> , <i>Enterococci faecium</i> , <i>salivarius</i>	Антагоністи щодо патогенної та умовно-патогенної флори. Оптимізація показників муцинового шару. Імуномодулювальні ефекти
Антагоністи	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i>	У нормі не є компонентами нормальної мікрофлори людини. Антагоністи щодо патогенних мікроорганізмів

ацидофільних лактобацил щодо вірусу імунодефіциту людини (HIV типу I) [13, 14, 34, 39].

Молочнокислі бактерії, здатні до продукування перекису водню, проявляють антибактеріальну активність щодо патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів (ешерихій, псевдомонад) [39]. Прояв бактерицидної дії перекису водню стосовно грампозитивних та грамотригативних мікроорганізмів зумовлює виражений окиснювальний ефект на структуру білкових молекул мікроорганізмів [13]. Здатність лактобацил до продукування перекису водню розцінюється як провідний чинник у механізмі прояву антагоністичної активності порівняно з дією органічних кислот [3, 6, 13, 24]. Бактерії роду *Lactobacillus* володіють стійкістю до дії лізоциму, а деякі штами *L. fermentum* навіть продукують лізоцим, що сприяє стійкості до дії патогенної мікрофлори [12, 13, 29, 45].

Окремі види лактобацил продукують діацетил, який при низькому значенні pH середовища затримує швидкість росту кишкових паличок, мікобактерій туберкульозу, деяких грампозитивних бактерій [2]. Молочнокислі палички проявляють нітритредуктазну активність, а гомоферментативні штами стійкі до концентрації нітритів за наявності їхнього вмісту до 200 мкг/мл [6]. Лактобацили мають здатність зв'язувати гетероциклічні аміни [8, 39].

Увагу дослідників приваблює протипухлинна активність лактобацил, яку пов'язують зі здатністю пригнічувати утворення канцерогенів та інактивувати фекальні бактеріальні ен-

зими, що конвертують проканцерогени, β -галактозидази, азоредакти, нітроредуктази, β -глюкозидази, β -глюкуронідази [39].

Механізм протипухлинної активності пробіотичних штамів *Lactobacillus* певною мірою пов'язують з їхньою здатністю продукувати глікопептиди, ферменти, бактеріоцини, які підвищують функціональну активність фагоцитів, стимулюють імунну систему макроорганізму (табл. 3).

За результатами дослідження Е.В. Графовой (2019), у I триместрі гестації у піхві вагітних з цервіковагінальними інфекціями знижується частота виділення та кількість культивованих штамів лактобактерій. При цьому ДНК *Lactobacillus spp.* при запальних процесах й дисбіозі піхви реєструють у 100% випадків, а при БВ – у 81,8%. При нормоценозі піхви переважає вид *Lactobacillus jensenii*, при запальних процесах – *Lactobacillus acidophilus*, при дисбіотичних процесах – *Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus delbrueckii*. Проте домінування *Lactobacillus iners* асоційоване із низькою концентрацією молочної кислоти, що пов'язано із нездатністю до її синтезу, та сприяє заселенню вагінального біотопа умовно-патогенними бактеріями.

За даними тієї самої авторки, цервіковагінальні інфекції у I триместрі вагітності характеризуються переважно суб'єктивно безсимптомним перебігом інфекційного процесу та підвищенням частоти виявлення *Corynebacterium spp.*, *Candida spp.*, *Gardnerella vaginalis* та інших анаеробних мікро-

Таблиця 3

Основні властивості пробіотичних штамів *Lactobacillus*

Штам	Властивості
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Є компонентом мікробіоценозу людини. Попереджає ріст патогенної мікрофлори. Продукує молочну кислоту і речовини, які чинять бактерицидну дію. Стимулює продукцію антитіл і процеси фагоцитозу. Володіє протипухлинною активністю (стимуляція NK-клітин), модуляцією алергійних реакцій
<i>Lactobacillus casei</i>	Обмежує ріст умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. Продукує молочну кислоту. Ефективний при лактазній недостатності. Чинить протизапальну дію. Притаманні імуномодулювальні властивості
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Антагоніст щодо умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів, грибів <i>Candida albicans</i> . Виробляє високоактивний перекис водню і чинить вірусцидну дію, а також стимулювальну дію на систему мононуклеарних фагоцитів. Володіє протипухлинною активністю
<i>Lactobacillus plantarum</i>	Стійкий до спектра антибактеріальних засобів, недетермінованих плазмідами. Здатний продукувати амінокислоту лізин. Справляє протизапальний ефект
<i>Lactobacillus lactis</i>	Синтезує бактеріоцин нізін, що володіє антагоністичною активністю стосовно більшості грампозитивних бактерій (стафілококів, мікрококів, бацил та ін.)
<i>L. gasseri</i>	Синтезує лактоцилін та gasserin A – бактеріоцин. Справляє протизапальний ефект. Посилює імунну функцію

організмів у нижньому відділі репродуктивного тракту. У жінок із цервіковагінальними інфекціями загроза переривання вагітності у І триместрі гестації спостерігалася у 2,5 рази частіше, ніж у жінок без генітальної інфекції. При БВ протягом І триместра вагітність частіше ускладнюється інфекціями сечовивідних шляхів [6].

У дослідженнях щодо вивчення ефективності пробіотиків для лікування порушень мікрофлори піхви зареєстровано значне збільшення кількості випадків вилікування як у разі монотерапії, так й у поєднанні із антибактеріальними препаратами [25].

Вимоги до клінічного використання пробіотичних бактерій:

- специфічні ізоляти (ізольовані від флори піхви);
- види, які зазвичай виявляють у флорі піхви;
- випробування *in vitro* бажаних характеристик штаму (тропність до вагінального епітелію, регулятора рН, виробництва перекису водню та бактеріоцинів);
- обов'язкова сертифікація (оцінювання безпеки, клінічні випробування фази 1 (пілотні), клінічні випробування фази 2 (DBPC));
- стабільність.

У дослідженнях *in vitro* [44] було встановлено, що *L. rhamnosus* GR-1 здатний руйнувати біоплівки урогенітальних збудників патогенних препаратів, а також субстанція, що продукується *Lactobacillus reuteri* RC-14, забезпечує її ріст та адгезивні властивості. Yang et al. (2014) продемонстрували багатообіцяючі результати, коли супернатант (бактеріоцин) *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 зменшував спричинене LPS запалення та припиняв передчасні пологи в моделі миші. Одночасно супернатант збільшував експресію 15-гідроксипростагландиндегідрогенази – ферменту-каталізатора окиснення 15-гідроксигруп до відповідного кетону, що є основним шляхом інактивації простагландинів [49].

Для пробіотиків притаманна можливість колонізувати піхву та нормалізувати бактеріальну флору в нижніх статевих шляхах. Пробіотики можуть чинити протизапальну дію на запальну реакцію ЛПС у клітинах трофобласта плаценти людини. Два попередні дослідження у норвезькому когортному дослідженні матері та дитини (MoBa) встановили зв'язки між вживанням пробіотиків, що містять лактобактерії, протягом першої половини вагітності та зменшенням ризику прееклампсії (ПЕ) і спонтанних передчасних пологів [35].

Серед 37 050 породіль, що були включені до аналізу на виявлення ПЕ, у 1851 пацієнтки було діагностовано ПЕ (5,0%), у тому числі 550 випадків тяжкої ПЕ. Вживання пробіотиків під час вагітності значуще було пов'язане з меншим ризиком виникнення ПЕ (ВІШ 0,80; 95% ДІ: 0,64–0,94). При цьому не спостерігалось суттєвої асоціації із споживанням та вживанням пробіотиків до вагітності та на ранніх термінах гестації. У 34 458 жінок, що брали участь у дослідженні, передчасні пологи відбулися у 2858 пацієнток, з яких у 1795 відбулися спонтанні передчасні пологи, а у 1063 – індуковані передчасні пологи. Існував значний зв'язок між споживанням пробіотиків під час ранньої вагітності та зменшенням ризиком передчасних пологів (ВІШ 0,79; 95% ДІ: 0,64–0,97), тоді як не спостерігалось суттєвої асоціації зі споживанням пробіотиків перед настанням вагітності та споживанням на пізньому терміні вагітності [35].

Дослідження *in vitro* засвідчили, що пробіотики (*Lactobacillus rhamnosus* GR-1 та LGG) можуть чинити протизапальну дію на запальну реакцію ЛПС у клітинах трофобласта плаценти людини. Установлено, що щоденне профілактичне вживання пробіотиків ($0,5 \times 10^8$ *Bifidobacterium longum*, $0,5 \times 10^7$ *Lactobacillus bulgaricus* та $0,5 \times 10^7$ *Streptococcus thermophilus*) може зменшити Th1/Th2-відповідь, що призводить до зниження частоти нозокоміальних інфекцій [47].

Ці результати є дуже цікавими, оскільки відомо, що під час вагітності імунна система матері змінюється від клітинного імунітету з домінантою Th1 до гуморального імунітету з домінантою Th2, щоб прийняти плодовий «напівалотрансплант» [42].

Також була продемонстрована ефективність тривалого (протягом 12 тиж) використання вагінальних лактобацил *Lactobacillus rhamnosus* BMX-54 у II триместрі вагітності для профілактики порушень мікробіоценозу піхви та обмеження впливу порушеної мікрофлори піхви на довжину й дилатацію шийки матки, а також розташування плаценти [31].

Так, у жінок, які не отримували пробіотик, з прогресуванням вагітності спостерігалася статистично значуща тенденція до збільшення числа випадків росту умовно-патогенної мікрофлори, підвищення рН піхви, позитивного амінного тесту та патологічних виділень з піхви. У цих жінок спостерігалися статистично значущі зміни у довжині (у бік зменшення) та розкриття (у бік збільшення) шийки матки, а також тенденція до більш низької локалізації плаценти. Навпаки, у жінок, які отримували пробіотик, зазначені зміни не реєстрували, за винятком довжини каналу шийки матки, яка так само, як і у жінок контрольної групи, зменшувалася до III триместра вагітності [31, 46].

Попередні клінічні дослідження щодо підтвердження робочої гіпотези стосовно профілактичного ефекту пробіотиків на розвиток ПЕ встановили зниження артеріального тиску у невагітних жінок, які вживали пробіотики (два штами *Streptococcus thermophilus* – CFU 10×10^7 та два штами *Lactobacillus acidophilus* – CFU 2×10^7 в одному з препаратів та один штаб *Enterococcus faecium* (людський вид) – CFU 6×10^7 та два штами *Streptococcus thermophilus* – CFU 1×10^9 – в іншому продукті) [15, 16]. Це може пояснити виявлення достовірного зв'язку між споживанням пробіотиків та ПЕ.

У недавньому проспективному рандомізованому дослідженні у вагітних із передчасним розривом плідних оболонок G.J. Daskalakis et al. [2017] було встановлено, що вагінальні пробіотики (1×10^8 *Lactobacillus rhamnosus* та *L. gasseri*) як доповнення до антибіотикопрофілактики достовірно пролонгували термін до пологів та покращували перинатальний результат [20].

D. Parent et al. [1996] у 88% випадків спостерігали нормалізацію мікрофлори піхви в групі жінок, лікування БВ у яких проводили шляхом інтравагінального введення капсул, що містять *L. acidophilus*, протягом 4 тиж [40]. Пізніше було проведено два клінічних дослідження із використанням пробіотиків, що містять *L. rhamnosus* GR-1 та *L. reuteri* RC-14, порівняно із застосуванням метронідазолу та пробіотиків, що містять *L. brevis* CD2, *L. salivarius* FV2 і *L. plantarum* FV9, з групою плацебо. Зафіксовано дворазове зниження захворюваності на БВ у групі із вагінальним застосуванням пробіотиків порівняно із групою, у якій використовувалася метронідазол (65% та 33% випадків відповідно) [17]. Ефективність лікування визначали у 50% жінок після застосування пробіотиків, які містять *L. brevis*, *L. salivarius* та *L. plantarum*, порівняно з групою плацебо (6%) [32].

Пілотне дослідження за участю жінок, у яких застосовували *L. rhamnosus* GG у кінці вагітності, але вони припинили їх вживати після пологів, виявило хорошу колонізацію кишечника немовлят бактеріями *L. rhamnosus* GG, яка залишалася стабільною до 6 міс. Використання пробіотичних бактерій під час вагітності було запропоновано в якості засобу модуляції імунної системи плода, для зниження ризику імунних аберацій. У матерів, які вживали пробіотики, було виявлено значне збільшення кількості природних клітин-кілерів у периферійній крові та незначне підвищення рівня T- і В-лімфоцитів. У материнському молоці виявлено зниження рівня туморнекротичного фактора [18].

L. rhamnosus GG призначали вагітним, які мали принаймні одного родича першого ступеня споріднення з atopічним дерматитом, алергічним ринітом або астмою, протягом 4 тиж до передбачуваних пологів та протягом 6 міс у післяпологовий період. Під час вживання пробіотика вагітною та жінкою, яка годує груддю, збільшувалася кількість протизапального цитокіну TGF-2 у молоці матері. Це покращувало її імунізаційний потенціал, що було пов'язано зі зменшенням ризику atopічної екземи протягом перших 2 років життя дитини (15% порівняно з 47%) [41].

L. Vande Vusse представив дані інтеграційного огляду про перинатальне застосування пробіотиків у 37 дослідженнях, опублікованих з 1990 до 2011 р. Пренатальне вживання пробіотиків значно знижувало частоту виникнення БВ, збільшувало колонізацію піхви *Lactobacillus* і кишечника *Lactobacillus rhamnosus*, змінювало рівень імунних маркерів у сироватці крові та грудному молоці, поліпшувало материнський метаболізм глюкози, знижувало частоту розвитку гестаційного діабету та преєклампсії. Також пренатальне вживання пробіотиків було пов'язано зі значним збільшенням кількості *Bifidobacterium* та *Lactococcus Lactis* (фізіологічна кишкова флора) у кишечнику матері та неонатальному калі дитини. Побічних ефектів пробіотиків у цих дослідженнях відзначено не було [48].

Мікробіота піхви, де домінують види, що не містять лактобактерій або *Lactobacillus iners*, були пов'язані з більшими шансами (у 3–5 разів) на поширення ВПЛ та у 2–3 рази вищими – для ВПЛ з високим рівнем ризику дисплазії/раку шийки матки порівняно з *Lactobacillus crispatus*. Ці дані дозволяють припустити зв'язок між певними типами бактеріальних спільнот мікробіоти піхви та інфекцією ВПЛ і захворюваннями, що асоційовані із ВПЛ [14, 34, 36]. Це може бути корисним для керування варіантами терапії або слугувати біомаркерами захворювання, пов'язаного з ВПЛ. Відновлення еубіозу є ключовим моментом для ефективного лікування ВПЛ-інфекції. Лактобактерії мають виражений протипухлинний ефект на епітелій шийки матки [34].

Вагінальні капсули Феміваг® містять два штами живих молочнокислих бактерій, що зазвичай домінують у вагінальній мікрофлорі здорових жінок: не менше 10⁸ КУО *Lactobacillus gasseri*, EB01™, та не менше 10⁸ КУО *Lactobacillus rhamnosus*, PB01™. Для препарату Феміваг® притаманний високий рівень продукції молочної кислоти, чудові адгезійні властивості до вагінально-епітеліальних клітин, у тому числі у готовому продукті, синтез перекису водню (EB01™) та бактеріоцинів (PB01™) [20, 22, 24, 29].

Бактеріоцини – білкові антибіотикоподібні речовини бактеріального походження, що пригнічують розмноження особин гомологічного і близьких видів. Механізм дії бак-

теріоцинів полягає в інгібуванні окремих етапів синтезу макромолекул. Бактеріоциногенія – це один з механізмів внутрішньо- та міжвидової конкуренції бактерій. Так, бактеріоциногенні штами нормальної мікрофлори беруть участь в елімінації патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів зі шкіри та слизових оболонок тварин та людини.

Інгібуюча дія щодо *Gardnerella Vaginalis*, зокрема PB01, свідчить про антагоністичний ефект. Внаслідок вже наведеного вище ферментативне вироблення молочної кислоти підтримують низькі значення рН у піхві, що пригнічує колонізацію та ріст патогенних мікроорганізмів. Завдяки своїм адгезивним властивостям та здатності виробляти перекис водню й бактеріоцини, молочнокислі бактерії, що входять до складу препарату Феміваг®, протидіють інвазії патогенних мікроорганізмів [20, 29].

Вагінальні капсули Феміваг® використовують для профілактики та лікування БВ, свербіж, печіння, сухості, запаху та/або незначного збільшення виділень, спричинених незбалансованою нормальною мікробною флорою піхви у вагітних (можливе використання у I триместрі гестації). Вагінальний пробіотик Феміваг® як доповнення до антибактеріальної профілактики у жінок з ПРПО подовжував латентний період та покращував перинатальний результат [20].

ВИСНОВКИ

Отже, пробіотики можуть чинити захисну дію проти несприятливих наслідків вагітності, терміни вживання пробіотиків можуть бути релевантними. Вагінальні капсули Феміваг® сприяють ферментативному виробленню молочної кислоти, синтезу перекису водню (EB01™) та бактеріоцинів (PB01™), підтримують низькі значення рН у піхві, пригнічують колонізацію та ріст патогенних мікроорганізмів. Застосування пробіотиків під час вагітності було пов'язане зі зниженим ризиком випадків ПЕ, а на ранніх термінах вагітності – зі зниженим ризиком передчасних пологів.

Перспективи подальших досліджень.

Спираючись на зазначені вище спостережні дослідження, видається доцільним вивчити більш детально ефекти пробіотиків, включаючи штамово-видові рандомізовані контрольовані дослідження. Є всі підстави очікувати, що майбутні рандомізовані контрольовані дослідження підтвердять захисний ефект вживання пробіотиків на зниження ризику невиношування вагітності, розвитку ПЕ, плацентарної дисфункції та виникнення передчасних пологів.

Рекомендації щодо застосування пробіотиків буде перспективним заходом системи охорони здоров'я для запобігання несприятливим наслідкам вагітності.

Сведения об авторе

Коньков Дмитрий Геннадиевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета имени М.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. E-mail t000006@vnnmu.edu.ua

ORCID: 0000-0002-9375-7509

RESEARCHER: E-9719-2014

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; 65 (4): 6-14.
2. Бондаренко К.Р. Поздние акушерские осложнения, ассоциированные с грамотрицательными бактериальными инфекциями. Патогенез, клиника, диагностика и профилактика. Москва; 2015: 48.
3. Бондаренко К.Р. Доброхотова Ю.Э., Новик М.Ю. Возможности профилактики поздних акушерских осложнений путем коррекции эндогенной микробиоты. Медицинский алфавит. 2017; 3(23): 6-14.
4. Бондаренко К.Р., Доброхотова Ю.Э. Современные аспекты лечения отдельных урогенитальных инфекций при беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2019; 2(3):168–72.
5. Глушанова Н.А. Биологические свойства лактобацилл. Бюллетень сибирийской медицины. 2003; 4: 50-8.
6. Графова Е.Д. Клинико-микробиологическое обоснование дифференцированной коррекции микробиоценоза влагалища у женщин с цервиковагинальными инфекциями в 1 триместре беременности. Челябинск; 2019:23.
7. Долгушина В.Ф., Шишкова Ю.С., Графова Е.Д., Завьялова С.А., Курносенко И.В., Востренкова С.А. Коррекция биоценоза влагалища при цервиковагинальной инфекции во время беременности. Вестник современной клинической медицины. 2019; 12(2): 33-6.
8. Долгушина В.Ф., Шишкова Ю.С., Графова Е.Д., Курносенко И.В., Завьялова С.А. Цервиковагинальные инфекции у женщин в первом триместре

- беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 17(2): 11–5.
9. Кира Е.Ф., Артымук Н.В., Савичева А.М. с соавт. Применение молочной кислоты в сочетании с гликогеном для лечения бактериального вагиноза. Гинекология. 2015; 2: 93–6.
10. Коньков Д.Г., Старовер А.В., Булавенко О.В., Вознюк А.В. Клінічна ефективність вагінальних супозиторіїв, що містять мірамистин, у користувачів акушерського педіатру при неспецифічному вагініті. Здоров'я жінки. 2017; 7: 2–7.
11. Плоскирева А.А. Пробиотическая терапия: от показаний к выбору. РМЖ 2018; 2(II): 100–1.
12. Плотно Е.Э., Зорников Д.Л., Хайтун Л.В., Ворошилина Е.С. Дисбиоз влагалища: видовой состав лактофлоры и возможности немедикаментозной коррекции. Акушерство и гинекология. 2015; 10: 112–17.
13. Синякова А.А. Современные представления о микробиоценозе влагалища и его влиянии на исход беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66(6): 89–100.
14. Таран О.А., Булавенко О.В., Коньков Д.Г., Лобастова Т.В. Сучасний погляд на оптимальну терапію ВПЛ-асоційованої патології шийки матки на тлі вагінального дисбіозу. Репродуктивна ендокринологія. 2018; 6(44): 16–20.
15. Agerholm-Larsen L, Raben A, Haulrik N, et al. Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. Eur J Clin Nutr 2000; 54:288–97.
16. Aihara K, Kajimoto O, Hirata H, et al. Effect of powdered fermented milk with *Lactobacillus helveticus* on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. J Am Coll Nutr 2005; 24:257–65.
17. Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI, et al. Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus* GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. Microbes Infect. 2006; 8:2772–6.
18. Boyle R.J., Mah L.J., Chen A. et al. Effect of *Lactobacillus* GG treatment during pregnancy on the development of fetal antigen-specific immune responses // Clin. Exp. Allergy. 2008. Vol. 38. P. 1882–1890.
19. Coudeyras S, Jugie G, Vermerie M, Forestier C. Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens. Infect Dis Obstet Gynecol. 2008; 549–640.
20. Daskalakis GJ, Karambelas AK. Vaginal Probiotic Administration in the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. Fetal Diagn Ther. 2017; 42(2):92–98.
21. Donders GG, Van Calsteren K, Belen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. BJOG. 2009; 116(10):1315–24.
22. Erwin Espinosa, MD; Philippines survey on the use of EcoVag vaginal capsule usage and acceptance and its effect on patients with Bacterial vaginosis, 2015:1–6.
23. Garland SM, Ni Chuileannain F, Satzke C, Robins-Browne R. Mechanisms and markers of infection in pregnancy. J Reprod Immunol. 2002; 57(1–2):169–83.
24. Harold Marcotte, Kasper Krogh Andersen, Yin Lina, Fanglei Zuo, Zhu Zeng, Per Göran Larsson, Erik Brandsborg, Gunnar Brönstad, Lennart Hammarström. Characterization and complete genome sequences of *L. rhamnosus* DSM 14870 and *L. gasseri* DSM 14869 contained in the EcoVag® probiotic vaginal capsules. Microbiological Research. 2017; 205:88–98.
25. Heczko P.B. et al. Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Women's Health. 2015; 15:115.
26. Jacobsson B, Mattsby-Baltzer I, Andersch B, et al. Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a Swedish population of women with preterm prelabor rupture of membranes. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003; 82:423–31.
27. Konkov DG, Piskun AO, Taran OA, Kostur GV. Specialties of histomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia. Wiadomości Lekarskie. 2020; 73(1):151–155.
28. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. BJOG. 2011; 118:533–49.
29. Larsson et al.: Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses. BMC Infectious Diseases. 2011; 11:223.
30. Machado D, Castro J, Palmeira-de-Oliveira A, Martinez-de-Oliveira J and Cerca N. Bacterial Vaginosis Biofilms: Challenges to Current Therapies and Emerging Solutions. Front. Microbiol. 2016; 6:1528.
31. Mancuso MS, Figueroa D, Szychowski JM, et al. Midtrimester bacterial vaginosis and cervical length in women at risk for preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2011; 204:342.
32. Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L, et al. Effectiveness of *Lactobacillus*-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. Clin Microbiol Infect. 2009; 15:67–74.
33. Menard J.P., Bretelle F. Bacterial vaginosis and preterm delivery. Gynecologie, Obstetrique & Fertilité. 2012; 40(1):48–54.
34. Mortaki D, Gkegkes ID, Psomiadou V, Blontzos N, Prodromidou A, Lefkopoulou F, Nicolaidou E. Vaginal microbiota and human papillomavirus: a systematic review. Journal of the Turkish German Gynecology Association. 2019.
35. Nordqvist M, Jacobsson B, Brantsäter A-L, et al. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway. BMJ Open 2018; 8:e018021.
36. Norenth J, Du J, Olovsson M, Verstraeten H, Engstrand L, Brusselaers N. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. BJOG. 2020; 127(2):171–180.
37. Nivoliez A. Influence of manufacturing processes on in vitro properties of the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35®/ A. Nivoliez, O. Camares, M. Paquet-Gachinat // Journal of Biotechnology. 2012. Vol. 160. P. 236–241.
38. Othman M, Alfirevic Z, Neilson JP. Probiotics for preventing preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 24(1): CD005941.
39. Pandey N, Malik RK, Kaushik JK, Singroha G. Gassericin A: A circular bacteriocin produced by lactic acid bacteria *Lactobacillus gasseri*. World J Microbiol Biotechnol. 2013 Nov; 29(11):1977–87.
40. Parent D, Bossens M, Bayot D, et al. Therapy of bacterial vaginosis using exogenously-applied *Lactobacilli* acidophili and a low dose of estriol: a placebo-controlled multicentric clinical trial. Arzneimittelforschung. 1996; 46:68–73.
41. Pelucchi C., Chatenoud L., Turati F., Galeone C. et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis // Epidemiol. 2012. Vol. 23(3). P. 402–414.
42. Polese B, Gridelet V, Arakioti E, et al. The Endocrine Milieu and CD4 T-Lymphocyte Polarization during Pregnancy. Front Endocrinol. 2014; 5:106.
43. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci USA. 2011; 108:4680–7.
44. Reid G., Anukam K., James V. I., van der Mei H. C., Heineman C. et al. Oral probiotics for maternal and newborn health // J Clin Gastroenterol. 2005; 39: 5: 353–354.
45. Reid JN, Bisanz JE, Monachese M, et al. The rationale for probiotics improving reproductive health and pregnancy outcome. Am J Reprod Immunol. 2013; 69(6):558–66. doi: 10.1111/aji.12086.
46. Stojanović N, Plečaš D, Plešinac S. Normal vaginal flora, disorders and application of probiotics in pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2012; 286(2):325–32. doi: 10.1007/s00404-012-2293-7.
47. Tan M, Zhu JC, Du J, et al. Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2 cytokine and clinical outcomes in severe traumatic braininjured patients: a prospective randomized pilot study. Crit Care. 2011; 15:R290.
48. Vande Vusse L, Hanson L, Safdar N. Perinatal outcomes of prenatal probiotic and prebiotic administration: an integrative review // J. Perinat. Neonatal. Nurs. 2013. Vol. 27(4). P. 288–301.
49. Yang S, Li W, Challis JR, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 supernatant prevents lipopolysaccharide-induced preterm birth and reduces inflammation in pregnant CD-1 mice. Am J Obstet Gynecol. 2014; 211:44.e1–44.e12.
50. Zeng Z, Zuo F, Marcotte H. Putative adhesion factors in vaginal *Lactobacillus gasseri* DSM 14869: functional characterization. Appl Environ Microbiol. 2019; 85:e00800–19.

Статья поступила в редакцию 20.05.2020

Medical aspects of the pregnant women with cervical insufficiency and infertility in anamnesis

O.M. Perkhulyn

Ivano-Frankivsk National Medical University

The formation of the puberty period is an important background for the female reproductive system in the future and the realization of the childbirth.

The objective: to assess medical aspects in women with cervical insufficiency (CI) and infertility associated with anovulation in history.

Materials and methods. 60 pregnant women with CI and anovulatory infertility in anamnesis formed the basic group. In these persons the pregnancy occurred after the use of additional reproductive technologies. The control group formed 30 pregnant women without CI and infertility and with physiological pregnancy.

Results. In 33.33% individuals in the basic group menarche started in 16 years old and more. While in the control group in all women menarche started in 11–15 years old ($\chi^2=11.00$; $p<0.001$). In the reproductive age all controls (100.00%) had regular menstrual cycle that was in 3.33 times more than the women in the basic group (30.00%; $\chi^2=36.61$; $p<0.001$), 70.00% persons in the basic group had irregular menstruations.

The menstruations were always irregular from menarche in 16.64% persons with CI vs none cases among healthy women ($\chi^2=4.06$; $p=0.04$). Endometriosis was diagnosed in 48.33% individuals with CI and infertility, polycystic ovary syndrome – 38.33%, diminished ovarian reserve – 26.67%, hyperandrogenism – 41.67%, ovary cyst – 20.00%. The rate of the infections of the low genital tract before pregnancy was higher in women in the basic group, also 45.00% of these women had gynecological operations ($\chi^2=19.43$; $p<0.001$); thyroid diseases – 25.00% ($\chi^2=5.03$; $p=0.02$), overweight and obesity – 26.67%.

Conclusion. Thus, the results of our study indicate that in the persons with cervical infertility and anovulatory infertility in anamnesis disorders in the reproductive system mostly start from the puberty period; the high rate of gynecological diseases, operations on the pelvic organs, pregnancy loss are typical for them.

Key words: infertility, cervical insufficiency, factors.

Медичні аспекти у вагітних з істміко-цервікальною недостатністю та безплідністю в анамнезі

O.M. Перхулін

Період становлення репродуктивної функції є важливим фоном для жіночої репродуктивної системи у майбутньому і реалізації дітонародження.

Мета дослідження: оцінювання медичних факторів у жінок з істміко-цервікальною недостатністю (ІЦН) і безплідністю, пов'язаною з ановуляцією, в анамнезі.

Матеріали та методи. В основну групу увійшли 60 вагітних з ІЦН і ановуляторною безплідністю в анамнезі. У них вагітність настала після використання допоміжних репродуктивних технологій. До контрольної групи увійшли 30 жінок без ІЦН, безплідності і з фізіологічною вагітністю.

Результати. У 33,33% пацієнток в основній групі менархе почалося у 16 років і старше, тоді як у контрольній групі у всіх обстежених менархе починалося в 11–15 років ($\chi^2=11.00$; $p<0.001$). У репродуктивному віці у всіх жінок контрольної групи (100,00%) менструальний цикл був регулярний, що у 3,33 разу більше, ніж в основній групі (30,00%; $\chi^2=36.61$; $p<0.001$). У 70,00% вагітних в основній групі менструації були нерегулярними.

З періоду менархе менструації завжди були нерегулярними у 16,64% вагітних з ІЦН порівняно з відсутністю таких випадків у здорових жінок ($\chi^2=4.06$; $p=0.04$). Ендометріоз діагностовано у 48,33% пацієнток із ІЦН і безплідністю, синдром полікістозних яєчників – у 38,33%, зниження оваріального резерву – у 26,67%, гіперандрогенію – у 41,67%, кисти яєчників – у 20,00%. Частота інфекцій нижніх відділів статевих шляхів до вагітності була вище у жінок основної групи, також 45,00% цих жінок перенесли гінекологічні операції ($\chi^2=19.43$; $p<0.001$). Захворювання щитоподібної залози діагностували у 25,00% пацієнток основної групи ($\chi^2=5.03$; $p=0.02$), надмірну масу тіла і ожиріння – у 26,67%.

Заключення. Результати даного дослідження демонструють, що у жінок із істміко-цервікальною недостатністю і ановуляторною безплідністю в анамнезі порушення репродуктивної системи починаються з періоду статевого дозрівання. Для них характерні високий рівень гінекологічних захворювань, операцій на органах малого таза, втрата вагітності.

Ключові слова: безплідність, істміко-цервікальна недостатність, фактори.

Медицинские аспекты у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и бесплодием в анамнезе

O.M. Перхулин

Период становления репродуктивной функции является важным фоном для женской репродуктивной системы в будущем и реализации функции деторождения.

Цель исследования: оценка медицинских факторов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) и бесплодием, связанным с ановуляцией, в анамнезе.

Материалы и методы. В основную группу вошли 60 беременных с ИЦН и ановуляторным бесплодием в анамнезе. У них беременность наступила после использования вспомогательных репродуктивных технологий. В контрольную группу вошли 30 женщин без ИЦН, бесплодия и с физиологической беременностью.

Результаты. У 33,33% пациенток в основной группе менархе началось в 16 лет и старше, тогда как в контрольной группе у всех обследованных менархе начиналось в 11–15 лет ($\chi^2=11.00$; $p<0.001$). В репродуктивном возрасте у всех женщин контрольной группы (100,00%) менструальный цикл был регулярным, что в 3,33 раза больше, чем в основной группе (30,00%; $\chi^2=36.61$; $p<0.001$). У 70,00% беременных в основной группе менструации были нерегулярными.

С периода менархе менструации всегда были нерегулярными у 16,64% беременных с ИЦН по сравнению с отсутствием таких случаев у здоровых женщин ($\chi^2=4.06$; $p=0.04$). Эндометриоз диагностирован у 48,33% пациенток с ИЦН и бесплодием, синдром поликистозных

яичников – у 38,33%, снижение овариального резерва – у 26,67%, гиперандрогения – у 41,67%, кисты яичников – у 20,00%. Частота инфекций нижних отделов половых путей до беременности была выше у женщин основной группы, также 45,00% этих пациенток перенесли гинекологические операции ($\chi^2=19,43$; $p<0,001$). Заболевания щитовидной железы диагностировали у 25,00% пациенток основной группы ($\chi^2=5,03$; $p=0,02$), избыточную массу тела и ожирение – у 26,67%.

Заключение. Таким образом, результаты данного исследования демонстрируют, что у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и ановуляторным бесплодием в анамнезе нарушения репродуктивной системы начинаются с периода полового созревания. Для них характерны высокий уровень гинекологических заболеваний, операции на органах малого таза, потеря беременности.

Ключевые слова: бесплодие, истмико-цервикальная недостаточность, факторы.

Nowadays the rate of infertility is still relatively high. More than 15% of families are infertile [1]. Many factors can lead to this pathology. The increase of the frequency of extragenital diseases, gynecological illnesses, social factors (stress, environmental harmful reasons, changes of the female position in the society, etc.), genetic aspects are the main features of the modern culture [4, 5, 6]. Besides this, the pregnancy in women with the history of infertility is usually associated with different complications – pregnancy loss, cervical insufficiency (CI), premature labor, negative perinatal outcomes and others [3, 7].

The objective: to assess the medical aspects in women with cervical insufficiency and infertility associated with anovulation in history.

MATERIALS AND METHODS

60 pregnant women with CI and infertility in anamnesis formed the basic group. In these women the pregnancy occurred after the treatment of anovulatory infertility with the use of additional reproductive technologies. The control group formed 30 pregnant women without CI and infertility and with physiological pregnancy. Inclusion criteria: single pregnancy, pregnancy after treatment of anovulatory infertility, cervical insufficiency, patient's written consent. Exclusion criteria: multiple pregnancy, antiphospholipid syndrome, thrombophilia, ovarian hyperstimulation syndrome, cytogenetic causes of miscarriage after in vitro fertilization, male infertility, tubal, cervical, immunological, unspecified infertility, connective tissue dysplasia, increased risk of chromosomal fetal abnormalities by results of I and/or II genetic screening.

We analyzed the medical histories and studied the pregestational aspects of life. The study was based in City Clinical Perinatal Centre and Regional Perinatal Centre (Ivano-Frankivsk). Diagnosis of infertility was based on the recommendations of the World Health Organization – the failure to achieve a clinical pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sexual intercourse [8]. Diagnostic criteria of CI include the cervical length of 25 mm and less and V-shaped transformation of the cervical canal on 40% and more which were determined by transvaginal ultrasound examination [2].

Programs Statistica 6.0 was used to assess the results. We estimated the parameters of descriptive statistics, criterion χ^2 (Yates corrected Chi-square), Mann-Whitney test.

RESULTS

The average age of the persons was more in the basic group (31.73 ± 0.66 years) than in the control one (27.30 ± 0.92 years; $p<0.001$). However, there were no statistical differences by age periods in both groups. Thus, 50 (83.33%) women with a history of CI and infertility were 20–34 years old, 10 (16.67%) were 35 years and older. Among healthy subjects, these data were respectively 26 (86.67%) and 3 (10.00%) persons and 1 (3.33%) woman was under 19 years old.

Almost the all women in both groups had official marriage partner 58 (96.67%) individuals in the basic groups and 25 (83.33%) – in the control one. Non-official marriage partner had 2 (3.33%) and 5 (16.67%) persons respectively. There was no difference in the level of education between the two groups. High education had 48 (80.00%) women with CI and infertility and

23 (76.67%) healthy individuals, 8 (13.33%) and 6 (20.00%) persons respectively graduated the college, 4 (6.67%) and 1 (3.33%) – the school.

Only in 40 (66.67%) subjects in the basic group menarche started in 11–15 years old, in 20 (33.33%) – in 16 years old and more. While in the control group in all individuals menarche started in 11–15 years old ($\chi^2=11.00$; $p<0.001$). The number of healthy persons (24 (80.00%)) in whom the menstruations were regular at once or during a year after menarche was in 2.53 times more than of women with CI and infertility in anamnesis (19 (31.67%) individuals; $\chi^2=16.84$; $p<0.001$). In the basic group the quantity of the women with regular menses during 1–3 years after menarche (31 (51.67%) persons) was in 2.58 times more than in the controls (6 (20.00%) subjects; $\chi^2=7.03$; $p=0.008$). In the reproductive age all controls (30 (100.00%)) had regular menstrual cycle that was in 3.33 times more than in the basic group (18 (30.00%); $\chi^2=36.61$; $p<0.001$), 42 (70.00%) persons in the basic group had irregular menstruations. Besides this, the menstruations were irregular always from the menarche in 10 (16.64%) patients with CI and infertility vs none cases in the healthy women ($\chi^2=4.06$; $p=0.04$).

The gynecological pathology was also typical for women in the basic group. 12 (20.00%) persons in the basic group and 6 (20.00%) controls had dysmenorrhea/algodysmenorrhea, premenstrual syndrome – 8 (13.33%) and 8 (26.67%) women respectively. Endometriosis was diagnosed in 29 (48.33%) persons with CI and infertility, polycystic ovary syndrome – 23 (38.33%), uterine myoma – 5 (8.33%), diminished ovarian reserve – 16 (26.67%), chronic adnexitis – 7 (16.67%), chronic endometritis – 6 (10.00%), hyperandrogenism (including cases with polycystic ovary syndrome) – 25 (41.67%), ovary cyst – 15 (20.00%). Only 2 (6.67%) healthy subjects had endometriosis, 3 (10.00%) – ovary cysts. Primary infertility was diagnosed in 44 (73.33%) individuals, secondary one – in 16 (26.67%).

The rate of the low genital tract infections before pregnancy was higher in women in the basic group. Thus, Ureaplasma urealyticum was determined in 6 (10.00%) persons, Chlamydia trachomatis – 4 (6.67%), Mycoplasma genitalis – 2 (3.33%), bacterial vaginosis – 11 (18.33%), frequent recurrence of vaginal candidosis – 7 (11.67%). Only 2 (6.67%) controls had frequent recurrence of vaginal candidosis, 1 (3.33%) – chlamydiosis and ureaplasmosis each. Cervical pathology (erosion, cervical intraepithelial neoplasia) was diagnosed in 4 (13.33%) healthy individuals and 7 (11.67%) with CI and infertility.

The high rate of gynecological operations on the pelvic organs was typical for women with infertility. 27 (45.00%) persons in the basic group had gynecological operations (in the control group – 1 (3.33%) person; $\chi^2=19.43$; $p<0.001$), 22 (36.67%) of them had one operation, 5 (8.33%) – two operations. The indications for the operations were: polycystic ovary syndrome – 11 (18.33%) subjects, ectopic pregnancy – 5 (8.33%), diagnostic laparoscopy/hysteroscopy – 5 (8.33%), uterine myoma (myomectomy) – 3 (10.00%), ovary cyst – 1 (1.67%), ovary apoplexy – 1 (1.67%). Besides this 2 (3.33%) persons in the basic group were performed with polypectomy (hysteroscopic procedure).

The spread of the extragenital pathology was more in individuals with CI and infertility. Before pregnancy renal diseases was determined in 7 (11.67%) patients in the basic groups and

1 (3.33%) control person, digestive pathology – 19 (31.67%) and 4 (13.33%) women respectively, thyroid diseases – 15 (25.00%) and 1 (3.33%; $\chi^2=5.03$, $p=0.02$), overweight and obesity – 16 (26.67%) and 3 (10.00%).

The persons in the basic group had the history of the interruption of the previous pregnancy. Thus, 9 (15.00%) of them had spontaneous miscarriage (6 (10.00%) women – one miscarriage and 3 (5.00%) – two miscarriages), 5 (8.33%) – induced abortions (one individual of them had two induced abortions), 5 (8.33%) – ectopic pregnancy, 1 (1.67%) – molar pregnancy, 3 (5.00%) – missed abortion. While in the control group only 2 (6.67%) subjects each had spontaneous miscarriage and induced abortion.

Primigravida women were the majority of the patients in both groups – 39 (65.00%) persons in the basic group and 17 (56.67%) – in the control one. Two pregnancies had respectively 10 (16.67%) and 8 (26.67%) patients, three or more pregnancies – 11 (18.33%) and 5 (16.67%). Primipara women predominated in both groups – 55 (91.67%) subjects in the basic

group and 19 (63.33%) controls, the current pregnancy was the second one in 5 (8.33%) individuals with CI and infertility in anamnesis and 8 (26.67%) healthy persons, the third pregnancy had 3 (10.00%) control women. Thus, the number of multipara women was less in 4.40 times in basic group (5 (8.33%) persons) compared to the controls (11 (36.67%) subjects; $\chi^2=9.13$; $p=0.003$). In anamnesis term labor had 4 (6.67%) persons with CI and infertility, preterm labor – 1 (1.67%), 10 (33.33%) healthy women had term labor ($\chi^2=8.89$; $p=0.003$).

CONCLUSION

Thus, the results of our study indicate that in the persons with cervical infertility and infertility associated with anovulation in anamnesis disorders in the reproductive system mostly start from the puberty period; the high rate of gynecological diseases, operations on the pelvic organs, pregnancy loss are typical for them.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів

Сведения об авторе

Перхулин Оксана Мирославовна – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (097) 647-18-55. E-mail: operkhulyyn@ukr.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0033-5156>

LITERATURE

1. Лесовська С.Г. Стан впровадження допоміжних репродуктивних технологій в Україні // Слово о здоровье. – 2017. – № 2 (8). – С. 12–14.
2. Наказ № 624 МОЗ України від 03.11.2008 «Клінічний протокол з акушерської допомоги “Невиношування вагітності”».
3. Assisted reproductive technology and perinatal outcomes: conventional versus discordant-sibling design / N.N. Dhalwani, S.L. Boulet, D.M. Kissin et al. // Fertil Steril. – 2016. – V. 106, N 3. – P. 710–716.
4. Bellver J., Donnez J. Introduction: Infertility etiology and offspring health // Fertil Steril. – 2019. – V. 111, N 6. – P. 1033–1035.
5. Damario M.A. General aspects of fertility and infertility // Methods Mol. Biol. – 2014. – V. 1154. – P. 3–23.
6. Hart R.J. Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics // Physiol. Rev. – 2016. – V. 96, N 3. – P. 873–909.
7. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2017. – V. 217, N 3. – P. 270–281.
8. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009 / F. Zegers-Hochschild, G.D. Adamson, de J. Mouzon et al. on behalf of ICMART and WHO // Human Reproduction. – 2009. – V. 24, N 11. – P. 2683–2687.

Статья поступила в редакцию 28.04.2020

Оцінка результатів планових відкритих хірургічних втручань при первинному хронічному захворюванні вен у вагітних

В.М. Антонюк-Кисіль¹, І.Я. Дзюбановський², В.М. Єнікеєва¹, С.І. Лічнер¹, В.М. Липний¹, Ж.М. Тимошчук¹

¹ КЗ «Обласний перинатальний центр» Рівненської обласної ради

² Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України

Мета дослідження: оцінювання результатів планових відкритих хірургічних втручань (ПВХВ) у вагітних з первинним симптомним хронічним захворюванням вен (ПСХЗВ).

Матеріали та методи. У дослідження було включено 457 вагітних з ПСХЗВ, прооперованих у плановому порядку. Пацієнткам проведено ультразвукове дуплексне ангиосканування (УЗДАС) вен нижніх кінцівок, пахових каналів, клубових вен. Тяжкість клінічних проявів ПСХЗВ оцінювали за шкалою VCSS. За допомогою циркадної візуально-аналогової шкали вивчали динаміку післяопераційного болю. Вплив ПВХВ на тонус матки і на серцеву діяльність плода досліджували за допомогою кардіотокографії.

Під час розроблення показань до ПВХВ урахували дані УЗДАС вен, тяжкість клінічних та косметичних проявів ПСХЗВ, необхідність в активній профілактиці тромбофлебітичних, тромбоемболічних і геморагічних ускладнень, мінімізацію хірургічних пологів. Результати лікування вивчали у двох групах пацієнток. Пацієнткам першої групи проводили консервативну терапію, а другої групи – ПВХВ.

Для опрацювання статистичних даних дослідження використовували параметричні показники, які описували у вигляді середньої і стандартної помилки – M(SD), а їхню достовірність оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати. Виконано 495 ПВХВ у термінах вагітності 28–38 тиж в умовах акушерського стаціонару (перинатальний центр) судинним хірургом зі штату центру, який ознайомлений з особливостями роботи із даним контингентом пацієнток. Оперативні втручання виконували під місцевим знеболюванням у 346 (75,49%) вагітних на одній кінцівці, у 111 (24,51%) – на двох в одну сесію.

За результатами дослідження відзначали, що у першій групі у 33,7% пацієнток отримано позитивний клінічний результат за рахунок зменшення больового синдрому, в той час як у 67,5% пацієнток спостерігалось наростання і поширення варикозної трансформації у ділянці сафенних і/або несafenних вен з поширенням патологічного венозного рефлюксу у дистальному напрямку. У 78% пацієнток виникла необхідність у призначенні профілактичних доз низькомолекулярних гепаринів як на період виношування вагітності, так і у післяпологовий період. Зі 126 вагітних з вираженим варикозним розширенням вен зовнішніх статевих органів і промежини у 36 (28,6%) пологи проводили шляхом кесарева розтину. У 9 (3%) пацієнток виник гострий тромбофлебіт підшкірних вен нижніх кінцівок. Це потребувало у 5 вагітних ургентного оперативного втручання, коли запальний процес поширився до середини і вище по стегновому відрізу стовбура великої підшкірної вени.

Вагітним другої групи з ПСХЗВ на базі акушерського стаціонару (перинатальний центр) виконували ПВХВ, в організацію якого покладено ідеологію програми FTS, суворо індивідуальні показання до втручання в оптимальні терміни вагітності, мультидисциплінарне ведення пацієнток. Завдяки цьому у 93% оперованих відзначено регрес клінічних проявів захворювання, що сприяло коректному і безпечному виношуванню вагітності за 100% відсутності передчасних пологів, порушень у розвитку плода, перебігу вагітності, а також негативного впливу на акушерський і соматичний стан вагітної. Не відзначено геморагічних, тромбофлебетичних, тромбоемболічних ускладнень. Пацієнтки у післяопераційний період не потребували медикаментозної підтримки – як у період виношування вагітності, під час пологів, так і у післяпологовий період. Показань до хірургічних пологів не було. У 2,4% пацієнток даної групи виникли ускладнення з боку післяопераційних ран у формі сероми, які не впливали на перебіг вагітності і були ліквовані до пологів. У післяопераційний період, за потреби, жінкам рекомендували використовувати еластичний трикотаж класу компресії 1–2.

Заключення. ПВХВ, виконане при ПСХЗВ в оптимальні терміни вагітності у спеціалізованому акушерському стаціонарі судинним хірургом за суворо індивідуальними показаннями, є безпечним як для плода, так і вагітної.

Перспективним є подальше дослідження результатів ПВХВ у вагітних з ПСХЗВ для впровадження його в арсенал лікування даної патології.

Ключові слова: ідеологія програми FTS, планові відкриті хірургічні втручання у вагітних.

Evaluation of the results of planned open surgical interventions in primary chronic vein disease in pregnant women V.M. Antonyuk-Kysil, I.Y. Dziubanovskiy, V.M. Yenikeeva, S.I. Lichner, V.M. Lypnyi, Zh.M. Tymoshchuk

The objective: to evaluate the results of planned open surgical interventions (POSI) in pregnant women with primary symptomatic chronic vein disease (PSCVD).

Materials and methods. The study included 457 pregnant women operated on a routine basis with PSCVD. The patients underwent ultrasound duplex angioscanning (USDA) of the veins of the lower extremities, inguinal canals, and iliac veins. The severity of the clinical manifestations of PSCVD was evaluated on a VCSS scale. With the help of the circadian visual-analog scale, the dynamics after the operative pain were studied. The effect of POSI on uterine tone and cardiac function of the fetus was investigated using cardiotocography.

When forming the results for POSI, data from USDA, the severity of clinical and cosmetic manifestations of PCVD, the need for active prevention of thrombophlebotic, thromboembolic and hemorrhagic complications, minimization of surgical childbirth were taken into account. The results of treatment were studied in 2 groups of patients. Patients of the first group were treated with conservative therapy, the second group – POSI.

Parametric indicators, which were presented as mean and standard error M(SD), were used for statistical data processing of the study, and their reliability was estimated using Student's t-test. The species was determined to be significant at $p < 0,05$.

Results. 495 POSI were performed at 28-38 weeks gestation in an obstetric hospital (perinatal center), by a vascular surgeon from the staff of the center, who was familiarized with the peculiarities of working with this contingent of patients. Surgery was performed under local anesthesia in 346 (75.49%) pregnant women at one extremity, in 111 (24.51%) – at two in one session.

According to the results of the study, it was noted that in the first group 33.7% of patients had a positive clinical result due to the reduction of pain syndrome, while 67.5% of patients had an increase and spread of varicose transformation in the area of saphenous and/or non-saphenous veins with spread of pathological venous reflux in the distal direction. 78% of patients had the need to administer prophylactic doses of low molecular

weight heparins, both during pregnancy and in postpartum period. Out of 126 pregnant women with pronounced varicose veins of the external genital organs and perineum in 36 (28,6%) deliveries were performed by caesarean section. In 9 (3%) patients there was an acute thrombophlebitis of the subcutaneous veins of the lower extremities, which required 5 pregnant women to undergo urgent surgery when the inflammatory process had spread to the middle and above along the femoral vein of the large subcutaneous vein.

Pregnant women of the second group with PSCVD on the basis of obstetric hospital (perinatal center) POSI were performed in the organization, which laid the ideology of the FTS program, strictly individual indications for intervention in the optimal terms of pregnancy, multidisciplinary management of patients, due to this in 93% of operated patients regression of clinical manifestations of the disease was noted, which contributed to the correct and safe delivery of pregnancy with 100% absence of preterm birth, abnormalities in fetal development, pregnancy course, negative impact on obstetric and somatic condition of the pregnant woman. No hemorrhagic, thrombophlebic, thromboembolic complications were noted. Patients in the postoperative period did not require medical support, as during the period of pregnancy, during delivery and in the postpartum period. There were no indications for surgical delivery. 2,4% of patients experienced complications of post-operative wounds in the form of cheese, which had no effect on pregnancy and was eliminated before delivery. In the postoperative period, if necessary, it was recommended to use elastic compression class garments 1–2.

Conclusion. POSI made at PSCVD in optimal terms of pregnancy in a specialized obstetric hospital by a vascular surgeon in strictly individual indications is safe, both for the fetus and the pregnant woman.

It is promising to further study the results of POSI in pregnant women with PSCVD to introduce it into the arsenal of treatment of this pathology.

Key words: FTS ideology, planned open surgical interventions in pregnant women

Оценка результатов плановых открытых хирургических вмешательств при первичном хроническом заболевании вен у беременных

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

Цель исследования: оценка результатов планового открытого хирургического вмешательства (ПОХВ) у беременных с первичным симптомным хроническим заболеванием вен (ПСХЗВ).

Материалы и методы. В исследование было включено 457 беременных с ПСХЗВ, прооперированных в плановом порядке. Пациенткам выполняли дуплексное ангиосканирование (УЗДАС) вен нижних конечностей, паховых каналов, подвздошных вен. Для оценки тяжести клинических проявлений ПСХЗВ использовали шкалу VCSS. При помощи циркадной визуально-аналоговой шкалы изучали динамику интенсивности послеоперационной боли. Влияние ПОХВ на тонус матки и на сердцебиение плода в динамике исследовали при помощи кардиотокографии.

При разработке показаний к операции учитывали данные УЗДАС вен, тяжесть клинических, косметических проявлений заболевания, необходимость в активной профилактике тромбофлебитических, тромбоэмболических и геморрагических осложнений, минимизацию хирургических родов. Результаты лечения изучали в двух группах пациенток с ПСХЗВ. Пациенткам первой группы проводили общепринятую консервативную терапию, пациенткам второй группы – ПОХВ.

Для обработки статистических данных исследования использовали параметрические показатели в виде средней и стандартной ошибок – $M(SD)$, а их достоверность оценивали с помощью t -критерия Стьюдента. Разницу считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты. Выполнено 495 ПОХВ в сроки 28–38 нед в условиях акушерского стационара (перинатальный центр) сосудистым хирургом из штата центра, который знаком с особенностями работы с данным контингентом пациенток. Оперативные вмешательства под местным обезболиванием у 346 (75,49%) беременных выполнены на одной конечности, у 111 (24,51%) – на двух в одну сессию.

В результате проведенного исследования пришли к заключению, что использование идеологии программы FTS и ее некоторых компонентов в организации ПОХВ, выбор открытых хирургических методик по строго индивидуальным показаниям в оптимальные сроки беременности во второй группе пациенток с ПСХЗВ способствовало созданию условий корректного вынашивания беременности у 93% оперированных за счет регресса тяжести проявлений данной патологии при 100% отсутствии преждевременных родов, нарушений в развитии плода, течения беременности, а также негативного влияния на акушерское и соматическое состояние беременной. Отсутствовали геморрагические, тромботические и тромбоэмболические осложнения. Пациентки в послеоперационный период не нуждались в медикаментозной поддержке – как в период вынашивания беременности, во время родов, так и в послеродовой период. Показаний для хирургических родов не было. У 2,4% пациенток данной группы возникли осложнения со стороны послеоперационных ран в форме серомы, которые не требовали дополнительного лечения и не влияли на течение беременности и родов. В послеоперационный и послеродовой периоды, при необходимости, женщины использовали эластический трикотаж класса компрессии 1–2.

В первой группе у 33,7% пациенток получен положительный клинический эффект за счет уменьшения болевого синдрома, в то время как у 67,5% пациенток наблюдалось нарастание и распространение варикозной трансформации в области сафенных и/или несифенных вен с распространением патологического венозного рефлюкса в дистальном направлении. У 78% пациенток возникла необходимость в назначении профилактических доз прямых антикоагулянтов как на период вынашивания беременности, родов, так и в послеродовой период. Из 126 беременных с выраженным варикозным расширением вен наружных половых органов и промежности у 36 (28,6%) роды проводили путем кесарева сечения. У 9 (3%) пациенток до родов возник острый тромбоз вен нижних конечностей. Это потребовало у 5 беременных urgentного оперативного вмешательства при распространении воспалительного процесса по стволу большой подкожной вены выше уровня средней трети бедра.

Заключение. ПОХВ, выполненное в оптимальные сроки беременности пациенткам с ПСХЗВ в специализированном акушерском стационаре сосудистым хирургом по строго индивидуальным показаниям с учетом состояния беременной, плода, венозной гемодинамики, является безопасным как для матери, так и для плода.

Перспективным является дальнейшее исследование результатов ПОХВ у беременных с ПСХЗВ для внедрения его в арсенал лечения данной патологии.

Ключевые слова: идеология программы FTS, открытые плановые хирургические вмешательства у беременных.

Гестаційний дебют хронічного захворювання вен (ХЗВ) нижніх кінцівок, промежини і зовнішніх статевих органів спостерігається у 32–80% вагітних, серед яких у майже 90% діагностують первинне симптомне хронічне захворювання вен (ПСХЗВ), за класифікацією CEAP (2004). Цю патологію виявляють переважно у жінок, які часто вагітніють з короткими інтервалами між вагітностями. Вона прогресує як під час вагітності, так і в період між вагітностями, що у кінцевому результаті може призвести до розвитку тяжких форм проявів захворювання: тромбозів, флеботромбозів (10%), тром-

боемболічних синдромів (0,6%), венозних трофічних виразок нижніх кінцівок (2,3%) і становить 5,6% екстрагенітальної патології. Тромбозів у вагітних з варикозною хворобою нижніх кінцівок діагностують у 20–30% пацієнток [1–7].

Одним із методів лікування ПСХЗВ під час вагітності є планові відкриті хірургічні втручання (ПВХВ). Важливим етапом для їхнього виконання є організація комплексу лікувальних заходів для максимально безпечного проведення хірургічного втручання у вагітних. Цьому відповідає частково комплексна програма FAST TRACK SURGERY (FTS), яка

розроблена у 90-і роки XX століття [8–10]. Переваги використання програми FTS були неодноразово доведені і підтверджені клінічною ефективністю, економічною складовою лікування, великою доказовою базою, рандомізованими клінічними дослідженнями і мета-аналізами.

Провідне місце у цій програмі посідає мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнток до, під час і в післяопераційний період, що сприяє своєчасному виявленню і запобіганню розвитку ускладнень і проведенню, у разі потреби, їхнього лікування. Важливе місце посідає також фізична і психічна підготовка пацієнток до операції, яка проводиться в амбулаторних умовах. Однією із умов програми є те, що оперативні хірургічні втручання доцільно виконувати в день госпіталізації з акцентом на методики, котрі дозволяють швидку виписку зі стаціонару.

Вивчивши і проаналізувавши дані у доступних вітчизняних і закордонних літературних джерелах, присвячених плановому хірургічному лікуванню ПСХЗВ під час вагітності, було відзначено, що цій актуальній проблемі приділено дуже мало уваги. Дискусійними і не вирішеними залишаються питання доцільності, безпечності та ефективності планового оперативного втручання під час вагітності, як організувати надання планової хірургічної допомоги цьому контингенту пацієнток, в якому медичному закладі проводити хірургічні втручання, в які оптимальні терміни вагітності та їхній об'єм [11, 12].

Мета дослідження: оцінювання результатів ПВХВ у вагітних з ПСХЗВ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включені 457 вагітних з ПСХЗВ C_{2s-4s} E_p A_{sp} P_r (за класифікацією basis CEAP, 2004 р.), прооперованих у плановому порядку з початку 2015 р. до 2020 р. Дослідження і ПВХВ виконували за наявності усної і письмової згоди пацієнток відповідно до стандартів біоетики та принципів Хельсінської Декларації зі збереженням біоетичних норм, а також схвалення етичним комітетом закладу згідно з локальним етичним протоколом.

У даному дослідженні було використано класифікацію CEAP у базисному варіанті (2004 р.), венозну термінологію VEIN-TERM (2009 р.), оцінено тяжкість венозної патології за шкалою VCSS (2000 р.). Оперативні втручання виконували на базі відділення екстрагенітальної патології комунального підприємства «Обласний перинатальний центр» Рівненської обласної ради. Вік вагітних становив від 18 до 44 років. У 36 (7,8%) пацієнток ПСХЗВ діагностоване до першої вагітності, у 94 (20,6%) – патологія виникла під час першої вагітності і під час повторних вагітностей – у 327 (71,53%) жінок.

Усім пацієнткам з ХЗВ використали другий рівень діагностичних дій L11 за рекомендаціями класифікації CEAP – ультразвукову дуплексну ангіоскопію (УЗДАС) вен нижніх кінцівок, клубових вен, вен пахових каналів, промежини. Під час дослідження звертали увагу на їхню прохідність, стан клапанного апарату в них, наявність патологічного венозного рефлюксу (ПВР), шляхи їхнього поширення у динаміці протягом вагітності та залежно від методів лікування. Дослідження виконували за допомогою апарата LandWind Mirror 11 (Італія) з лінійним датчиком з частотою 8–10 МНЗ у положенні лежачи, стоячи з виконанням проби Вальсальви.

Тяжкість клінічних проявів ПСХЗВ оцінювали у балах за шкалою VCSS (2000 р.). Використовували 5 критеріїв із 10 (біль, варикозні вени, венозний набряк, пігментація, використання компресійної терапії).

За допомогою циркадної візуально-аналогової шкали (ц-ВАШ) авторства В.С. Астахова зі співавторами [13] з інтерпретацією результатів за М.Р. Jensen і співавторів [14] вивчали динаміку інтенсивності післяопераційного болю у перші 24 год вимірюванням кожних 6 год і під час виписки.

Для оцінювання впливу ПВХВ на тонус матки і на серцебиття плода у динаміці використовували кардіотокографію. Реєстрували показники за 30 хв до операції і через аналогічний період після операції та під час виписки. Запис кардіотограм виконували протягом 20 хв на апараті Teamcare V7.43 (Німеччина).

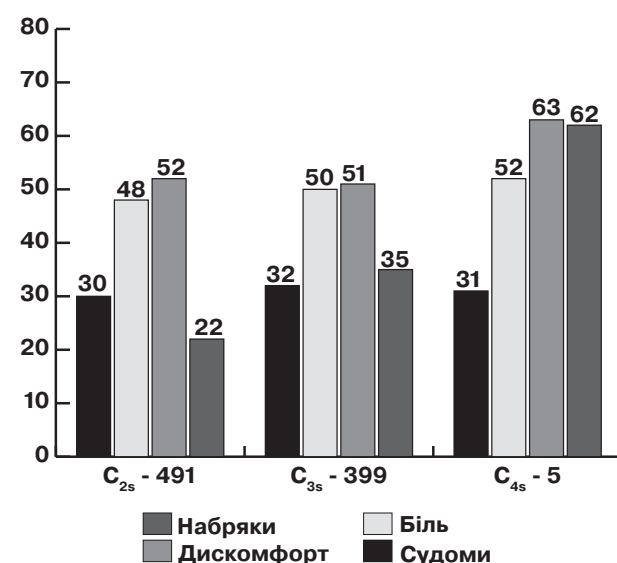
Під час формування показань до ПВХВ урахували тяжкість клінічних проявів захворювання, вираженість косметичних проявів даної патології (за бажанням пацієнток), результати консервативної терапії, необхідність у проведенні активної профілактики тромбоемболічних, тромбофлебітичних і геморагічних ускладнень, мінімізацію хірургічних пологів при варикозному розширенні вен зовнішніх статевих органів.

Результати лікування ПСХЗВ вивчали у двох групах по 300 вагітних в кожній. Пацієнткам першої групи проводили загальноприйняте консервативне лікування, а другої групи – ПВХВ.

Статистичне оброблення результатів дослідження виконували за допомогою програми «Microsoft Excel 2016» (версія 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). При цьому використовували методи опрацювання даних: параметричні показники описували у вигляді середньої і стандартної помилки – $M(SD)$, а їхню достовірність різниць оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В обласному перинатальному центрі за період з початку 2015 р. до 2020 р. спостерігались, лікувались, народжували 19 789 вагітних. Серед них у 995 (5,02%) виявлено ХЗВ. Після УЗДАС у 895 (89,95%) жінок діагностовано ПСХЗВ (E_p), у 89 (8,9%) – вторинне ХЗВ (E_s), у 19 (1,9%) – вроджене ХЗВ (E_c). Серед 895 вагітних з ПСХЗВ у 651 (72,3%) відзначено варикозне розширення вен у басейні великих і/або малих підшкірних вен (басейн сафенних вен), у 90 (10,5%) – ізольоване варикозне розширення вен зовнішніх статевих органів і промежини (басейн несафенних вен), у 154 (17,2%) – поєднання варикозного розширення вен у басейнах сафенних і несафенних вен.



Суб'єктивне оцінювання вагітними клінічних проявів ПСХЗВ (у відсотках)

Оцінка тяжкості ПСХЗВ за шкалою VCSS (у балах)

Клінічний клас	C _{2s}	C _{3s}	C _{4s}
Кількість пацієнтів, n	491	399	5
Тяжкість захворювання, бали	4,5±0,5 P<0,05	6,5±0,5 P<0,05	9,5±0,5 P<0,05

Примітка. Застосовані критерії – біль, варикозні вени, венозний набряк, пігментація шкірних покривів гомілки, компресійна терапія.

За суб'єктивним оцінюванням 895 вагітними з ПСХЗВ тяжкості проявів захворювання за критеріями (біль, набряки, судоми, дискомфорт) у 491 (54,8%) пацієнтки виділено клінічний клас C_{2s}, у 399 (44,6%) пацієнток – C_{3s}, у 5 (0,6%) – C_{4s} (малюнок). Під час визначення тяжкості проявів ПСХЗВ за шкалою VCSS у клінічних класах її оцінено відповідно у клінічному класі C_{2s} у 4,5±0,5 бала, у клінічному класі C_{3s} – у 6,5±0,5 бала, а у клінічному класі C_{4s} – у 9,5±0,15 бала (табл. 1).

У 785 (87,7%) пацієнток з ПСХЗВ захворювання прогресувало з I триместра вагітності, впливаючи на комфортність і безпеку виношування вагітності. У зв'язку з цим 80% із них отримували консервативну терапію в об'ємі, який залежав від триместра вагітності. Не отримали позитивного результату від консервативної терапії у 529 (67,38%) пацієнток. Однією із причин, за даними УЗДАС, є погіршення венозної гемодинаміки.

На початку захворювання у 65,3% вагітних домінував поверхневий сегментарний рефлюкс, який локалізувався у межах стегнового відрізка стовбура великої підшкірної вени (ВПВ), у її гілках – при підшкірно-стегновому рефлюксі і/або у стовбурі малої підшкірної вени (МПВ) у верхній третині гомілки – при підшкірно-підколінному рефлюксі. При прогресуванні захворювання у 76,2% обстежених переважав поверхневий аксіальний рефлюкс, який у 63,45% пацієнток поширювався по стовбурі і гілках ВПВ на всю довжину стегна і гомілки, у 12,8% – на стегно, гомілку і ступню. У 83,7% вагітних діаметр стовбура ВПВ збільшився у ділянці підшкірно-стегнового спів'язу на 18,8% – з 8,6±0,7 мм до 10±1,7 мм. Також у 15,3% пацієнток ППВ поширився через підшкірно-стегнове спів'язу у деякі гілки ділянки кросу ВПВ.

Досліджуючи стовбури ВПВ, у 13,5% вагітних виявили варикозну трансформацію у формі вузлових флєбектазій на тлі їхнього варикозного розширення. Найчастіше, у 91,3% випадків, флєбектазія формувалась у стегновому відрізку стовбура ВПВ і у 21,1% – локалізувалась у проксимальному її відрізку. У 25,5% пацієнток діагностовані комбіновані ППВ, які поширювались одночасно через перфорантні вени гомілки і/або стегна з поверхневим аксіальним рефлюксом.

На оперативне втручання дали згоду 457 (45,93%) вагітних. Серед оперованих 52 (11,4%) пацієнтки народжують уперше, 405 (88,6%) – ті, що народжували двічі і більше. Гестаційний вік у 89,3% вагітних становив 28–38 тиж.

Показання до оперативного втручання. У 286 (62,6%) вагітних сформувався комплекс клінічних факторів, котрі прогресували у кожному триместрі і негативно впливали на безпечність і комфортність виношування вагітності, пологів і післяпологового періоду. Серед факторів у 96,2% пацієнток домінував біль за ходом варикозно розширених вен. Біль щоденний, який обмежував активність, погіршував якість життя, епізодично виникала потреба у вживанні знеболювальних препаратів. Турбували 75,2% вагітних набряки, які потребували періодичного підвищеного положення кінцівок і відпочинку протягом доби і дещо зменшувались вранці. Акцентували 72% пацієнток увагу на судоми, які виникали у м'язах стоп і/або гомілки, особливо у нічний час з тенденцією до наростання інтенсивності болю. У 78,3% вагітних відзначено поширення, вираження варикозної трансформації підшкірних вен.

У 23 (5,03%) пацієнток виникла необхідність в активній профілактиці геморагічних ускладнень під час природних пологів через загрозу розриву варикозних вузлів: у 18 – за наявності вираженої варикозної трансформації вен зовнішніх статевих органів та промежини; у 4 – за наявності вираженої флєбектазії у проксимальному відділі ВПВ.

У 87 (19,04%) пацієнток була потреба в активній профілактиці тромбофлєбітичних і тромбоемболічних ускладнень з причини вираженої і поширеної варикозної трансформації у басейнах сафенових і/або несифенових вен.

На прохання 61 (13,35%) пацієнтки показаннями до оперативного втручання розглядали косметичні проблеми: у 14 – виражена деформація зовнішніх статевих органів та промежини варикозними вузлами; у 47 – наявність варикозних конгломератів на відкритих частинах нижніх кінцівок (гомілки і/або стегна у нижній третині).

Виконано 495 оперативних втручань: у 339 (74,18%) пацієнток у II триместрі вагітності, у III триместрі – у 156 (25,82%); у 346 (75,49%) хворих – на одній кінцівці, у 111 (24,29%) – на двох в одну сесію. ППВВ виконане 416 (91,1%) вагітним у перший день госпіталізації у відділенні екстрагенітальної патології обласного перинатального центру під місцевим знеболюванням (тумесцентна анестезія).

При низхідному розвитку варикозного розширення вен нижніх кінцівок (ВПВ і/або МПВ) у 261 (57,11%) пацієнтки виконано високу перев'язку їхніх стовбурів і гілок без пересічення з обов'язковим видаленням варикозних конгломератів (резервуарів) за їхньої наявності за методикою міні-флєбектомії за Мюллером на стегні і/або гомілці в одну сесію.

При висхідному розвитку ПСХЗВ у 80 (17,51%) вагітних виконано надфасціальну перев'язку перфорантних вен гомілки і/або стегна з видаленням варикозних конгломератів за методикою міні-флєбектомії за Мюллером та високу перев'язку стовбурів ВПВ і/або МПВ і їхніх гілок без пересічення.

У 20 (9,14%) пацієнток з ізольованим варикозним розширенням вен пахових каналів, які поширились за межі його через зовнішнє пахове кільце на зовнішні статеві органи і/або нижні кінцівки, виконали перев'язку їх шляхом обшивання у ділянці зовнішнього пахового кільця, без пересічення та без розкриття пахового каналу і без видалення варикозних конгломератів із зовнішніх статевих органів.

При поєднанні у 96 (21,01%) пацієнток низхідного розвитку варикозного розширення вен нижніх кінцівок і пахового каналу в одну сесію виконали високу перев'язку стовбура і гілок ВПВ з видаленням варикозних конгломератів на гомілці і/або стегні, за їхньої наявності, за методикою міні-флєбектомії за Мюллером з перев'язкою шляхом обшивання без пересічення варикозних конгломератів у ділянці зовнішнього пахового кільця та без видалення варикозних конгломератів із зовнішніх статевих органів.

Після проведеного лікування ПСХЗВ у вагітних досліджували динаміку венозного кровотоку у венах нижніх кінцівок (поверхневих і глибоких), пахових каналів, доступних огляду клубових венах. У першій групі у 25,3% пацієнток діагностовані комбіновані ППВ через неспроможні перфорантні вени, в основному гомілки, за типом outward flow з поверхневим аксіальним рефлюксом, який поширювався по стовбурі

Таблиця 2

Оцінка результатів кардіотокографії

Показник	За 30 хв до операції	Через 30 хв після операції	Під час виписки
БЧСС, за 1 хв	130±20,5	140±10,3	130±18,3
Амплітуда варіабельності серцевого ритму, уд/хв	10,0±4,5	20,0±2,5	18,0±4,5
Децелерації	Відсутні	Відсутні	Відсутні
Акселерації, уд/хв	Реєструються з частотою 2±0,2	Реєструються з частотою 3±0,3	Реєструються з частотою 3±0,3

Таблиця 3

Динаміка перебігу ПСХЗВ залежно від лікування, n (%)

Показник	Консервативне лікування, n=300	Хірургічне втручання, n=300
Прогресування захворювання	199 (66,3)	5 (1,67)
Стабільна форма захворювання	74 (24,67)	16 (5,33)
Регрес захворювання	27 (9)	279 (93)

і гілках ВПВ по всій довжині стегна і гомілки. Діаметр стовбура ВПВ у ділянці підшкірно-стегнового співустя збільшився у 89,1% вагітних з $8,6\pm 0,7$ мм на початку дослідження до $11,3\pm 0,7$ мм у 36,9% пацієнток – після лікування.

У 67,5% пацієнток зросла і поширилась варикозна трансформація вен у басейнах сафенових і несафенових вен. Набряки зберігалися після ночі і відпочинку на рівні кісточок у 45,3% обстежених. У пацієнток другої групи через 7 днів після ПБХВ за даними УЗДАС нових ПВР не виявлено, а ті, які були виявлені до оперативного втручання, не діагностували. У стовбурах ВПВ і/або МПВ і їхніх гілках ПВР не визначали. У зазначених вище венах спостерігалось помірне кровонаповнення, проба Вальсальви була негативною.

Діаметр стовбура ВПВ нижче перев'язки зменшився на 24,6% (до оперативного втручання діаметр стовбура у ділянці підшкірно-стегнового співустя становив $11,6\pm 0,7$ мм, після перев'язки – $6,6\pm 0,8$ мм). Прохідність по глибоких венах нижніх кінцівок, клубових венах, доступних оглядові, збережена, клапанний апарат ефективний. Нових ділянок варикозної трансформації у басейнах сафенових і несафенових вен не відзначено. Незначні набряки у ділянці стоп відсутні після ночі у 79,7% оперованих.

Інтенсивність післяопераційного болю до кінця перших 6 год у 92% оперованих знаходилась у межах 66–74 мм (помірний біль), тільки у 8% вагітних відзначений сильний біль (75–89 мм). Тому виникла необхідність в одноразовому введенні ненаркотичних знеболювальних препаратів. Через 12 год у 98,5% пацієнток післяопераційний біль був помірним, а після 24 год і під час виписки фіксували легкий біль, який незначно впливав на об'єм фізичних навантажень.

Проаналізувавши вплив ПБХВ на серцевий ритм плода у динаміці (до, після оперативного втручання і під час виписки), за даними кардіотокографії відзначили відсутність у 100% оперованих негативного впливу на серцеву діяльність і ознак дистресу плода (табл. 2).

У вагітних до, після оперативного втручання і під час виписки фіксували нормотонус матки як за об'єктивними даними кардіотокографії, так і за суб'єктивним оцінюванням пацієнток.

Під час аналізу перебігу вагітності залежно від методу лікування ПСХЗВ відзначено, що зі 126 пацієнток першої групи з вираженим варикозним розширенням вен зовнішніх статевих органів і промежини у 36 (28,6%) пацієнток відбулися хірургічні пологи. Отримували профілактичні дози прямих антикоагулянтів 75,1% пацієнток з поширеною і вираженою варикозною трансформацією підшкірних

вен нижніх кінцівок, як до пологів, так і у післяпологовий період, з метою мінімізації тромбофлебітичних і тромбоемболічних ускладнень. Серед них у 9 (3%) пацієнток до пологів діагностовано гострий тромбофлебіт і у 5 жінок виникла необхідність в ургентному оперативному втручанні, позаяк запалення поширилось вище середини стегнового відрізка стовбура ВПВ.

У другій групі вагітних показань до хірургічних пологів при варикозному розширенні вен зовнішніх статевих органів і промежини не було. Вагітні цієї групи не потребували медикаментозної підтримки як до пологів, під час пологів, так і в післяпологовий період. У разі потреби використовували еластичний трикотаж класу компресії 1–2 під час фізичних навантажень.

Визначаючи динаміку тяжкості проявів ПСХЗВ залежно від методів лікування за шкалою VCSS, фіксували позитивну динаміку у 93% пацієнток другої групи, яку оцінювали у $3,5\pm 1,5$ бала, в той час як у 66,3% вагітних першої групи відзначено прогресування патології, яке оцінювали у $9,9\pm 0,75$ бала (табл. 3).

В 11 (2,4%) оперованих у післяопераційний період відзначені ускладнення з боку післяопераційних ран: у 6 (1,31%) вагітних у формі сероми і у 5 (1,1%) – гострий тромбофлебіт ізольованих гілок, переважно на гомілці, – які не вплинули на перебіг вагітності і були ліквідовані в амбулаторних умовах до пологів.

ВИСНОВКИ

Організація комплексу лікувальних заходів при ПБХВ у вагітних з ПСХЗВ на основі ідеології програми FTS, як на етапах підготовки до втручання, так і під час втручання, з мультидисциплінарним підходом ведення пацієнток, з суворо індивідуальним формуванням показань до оперативного втручання і методики його виконання сприяла отриманню у 93% оперованих позитивного і 100% безпечного результату як для матері, так і плода.

Прооперовані вагітні у післяопераційний період не потребували медикаментозної підтримки.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є продовження різнобічних досліджень можливостей ПБХВ для широкого використання з включенням в арсенал лікування ПСХЗВ у вагітних.

Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів щодо даної статті.

Сведения об авторах

Антонюк-Кисиль Владимир Николаевич – «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33011, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (067) 920-13-33. E-mail: ksil2016@ukr.net

Дзюбановский Игорь Яковлевич – ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского» МЗ Украины, 46001, г. Тернополь, пл. Воли, 1; тел.: (067) 675-43-82

Еникеева Виктория Николаевна – «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33001, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (050) 901-30-33

Личнер Степан Иларевич – «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33010, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (098) 956-46-45

Липный Виталий Михайлович – «Областной перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33021, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (098) 956-46-45

Тимошук Жанна Михайловна – Коммунальное учреждение «Ровенский перинатальный центр» Ровенского областного совета, 33017, г. Ровно, ул. Мицкевича, 30; тел.: (098) 956-46-45

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стойко Ю.М. (1992). Варикозная болезнь. СПб. – ВМедА: 21 с.
2. Шехтман М.М. (2003). Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Трида-Х: 816 с.
3. Danilenko-Dixon D.R., Heit J.A., Silverstein M.D. (2001). Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or postpartum a population based case control study. Am. J. Obstet. Gynecol.; 184: 2: 104-110.
4. Буданов П.В., Лебедев В.А. (2008). Особенности профилактики и лечения варикозной болезни вен у беременных. Трудный пациент. 3:28-31.
5. Мурашко А.В. (2000). Этиология и патогенез хронической венозной недостаточности при беременности. Проблемы беременности. 2:16-21.
6. Макаров О.В., Кириенко А.И., Краснова Е.Ф. и др. (1998). Ведение беременности и родов при венозных тромбэмболических осложнениях. Вест. Рос. Ассоц. акуш.-гинеколов. 2: 115-122.
7. Медведь В.И., Бенюк В.А., Коваль С.Д. (2010). Венозные осложнения у беременных. Медицинские аспекты здоровья женщины. 7(35):29-33.
8. Kehlet H. (1997) Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. Br J Anaesth. 78: 606-617.
9. Kehlet H., Wilmore D.W. (2008). Evidence-Based Surgical Care and Evolution of Fast-Track Surgery. Annals of Surgery. 248:2: 189-198.
10. Kehlet H. (2011). Fast-track surgery: an update on physiological care principles to enhance recovery. Langenbecks archives of surgery. 396(5):585-590, doi: 10.1007/s00423-011-0790-y.
11. Новиков К.В. (2001). Хирургическое лечение варикозной болезни вен нижних конечностей у беременных. Амбулаторная хирургия. 2(2):37-38.
12. Петров В.В., Шмидт А.А., Новиков К.В. и др. (2012). Генитально-промежностный варикоз как форма проявления прогрессирования варикозной болезни вен нижних конечностей у беременных. Вестник Российской военно-медицинской академии. 4(40):228-232.
13. Астахов В.А., Свиридо С.В., Малышев А.А. (2014). Модификация визуально-аналоговой шкалы для оценки болевого синдрома после обширных абдоминальных операций. Региональная анестезия и лечение острой боли. 7:1:26-30.
14. Jensen M.P., Chen C, Brugger F.M. (2003). Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a re-analysis of two clinical trials of postoperative pain. J Pain; 4(7):407-414.

Статья поступила в редакцию 16.03.2020

СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ» ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI) СИСТЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК CROSSREF

CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие 20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем 2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования научных журналов Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и дает возможность авторам быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для авторов заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги и другой печатной продукции без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

Адрес для переписки: ООО «Группа компаний Мед Эксперт», Украина, 04211, г. Киев-211, а/я 80;
Контактный телефон редакции +38 044 498-08-80
Сайт www.med-expert.com.ua
e-mail: pediatr@med-expert.com.ua
Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна

Вплив хронічного ендометриту на репродуктивне здоров'я жінки: сучасний погляд

Т.Г. Романенко, А.Д. Гайдук, Н.В. Єсип

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

Хронічний запальний процес в ендометрії є зрозумілим фактором ризику виникнення безплідності та репродуктивних втрат. Установлена висока частота виявлення даної патології у пацієнток із ранніми репродуктивними втратами в анамнезі. Однак невизначеність етіології процесу у більшості клінічних випадків зумовлює складність діагностики даного захворювання попри наявний широкий арсенал методів. Зміна фокусу причинних факторів із специфічних збудників на умовно-патогенну флору також зумовлює значну складність в інтерпретації результатів бактеріологічного дослідження. До того ж не до кінця з'ясовано залишається роль вірусів як етіологічного фактора розвитку хронічного ендометриту.

При цьому можливість інвазивних методів діагностики досить суворо обговорюються клініцистами щодо доцільності проведення додаткових втручань у внутрішнє середовище матки.

З огляду на це питання лікування хронічного ендометриту (ХЕ) та прегравідарної підготовки жінок з даною патологією, залучених у програми ЕКЗ, також потребують всебічного аналізу. Суперечливим залишається рутинне призначення антибактеріальної терапії, принципи підбору препаратів, а також ефективність інших лікувальних заходів, зокрема фізіотерапевтичних методик.

У цій статті узагальнені наявні сучасні дані з питань, що стосуються ХЕ: етіологічних факторів захворювання, зв'язку із безплідністю та ранніми репродуктивними втратами, методів діагностики патології, лікування і прегравідарної підготовки жінок з означеним захворюванням та шляхів оптимізації ведення цих пацієнток задля збереження їхнього репродуктивного потенціалу.

Ключові слова: хронічний ендометрит, безплідність, екстракорпоральне запліднення, антибіотикотерапія.

Influence of chronic endometritis on women's reproductive health: current view

T.G. Romanenko, A.D. Haiduk, N.V. Yesyp

Chronic inflammatory process in endometrium is an obvious factor of infertility and recurrent pregnancy loss. But uncertainty of its etiology in most of the clinical cases results in complications of diagnostic process of the disease despite the broad spectrum of diagnostic techniques. Shift of the focus from specific infectious agents towards opportunistic pathogens also leads to several complications in interpretation of bacteriological examination results. Moreover, the role of viruses as ethiological factor of chronic endometritis is still not well established.

At the same time the capability of invasive diagnostic techniques is always discussed by the clinicians because of additional risks from intervention into uterine cavity.

From this point of view treatment of chronic endometritis (CE) and pregravid preparation of women involved in in vitro fertilization algorithm with such pathology requires comprehensive analysis. Routine antibiotic administration, principles of choice of these medications and effectiveness of other therapeutical approaches, for example, physiotherapy techniques, are still controversial.

This article highlights modern ideas about chronic endometritis: ethiological factors of the disorder, coincidence with infertility and reproductive failure, diagnostic methods, treatment and pregravid preparation of women with the disease and ways of optimization of patient management for preserving their reproductive potential.

Key words: chronic endometritis, infertility, in vitro fertilization, antibiotic therapy.

Влияние хронического эндометрита на репродуктивное здоровье женщины: современный взгляд

Т.Г. Романенко, А.Д. Гайдук, Н.В. Есип

Хронический воспалительный процесс в эндометрии является очевидным фактором риска возникновения бесплодия и репродуктивных потерь. Установлена высокая частота выявления данной патологии у пациенток с ранними репродуктивными потерями в анамнезе. Однако неопределенность этиологии процесса в большинстве клинических случаев обуславливает сложность диагностики данного заболевания несмотря на имеющийся широкий арсенал методов. Изменение фокуса причинных факторов со специфических возбудителей на условно-патогенную флору также обуславливает значительные трудности в интерпретации результатов бактериологического исследования. К тому же не до конца выясненной остается роль вирусов как этиологического фактора развития хронического эндометрита.

При этом возможность инвазивных методов диагностики достаточно строго обсуждаются клиницистами по поводу целесообразности проведения дополнительных вмешательств во внутреннюю среду матки.

Учитывая это, вопросы лечения хронического эндометрита (ХЭ) и прегравидарной подготовки женщин с данной патологией, вовлеченных в программы ЭКО, также требуют всестороннего анализа. Противоречивым остается рутинное назначение антибактериальной терапии, принципы подбора препаратов, а также эффективность других лечебных мероприятий, в частности физиотерапевтических методик. В этой статье обобщены имеющиеся современные данные по вопросам, касающимся ХЭ: этиологические факторы заболевания, связь с бесплодием и ранними репродуктивными потерями, методы диагностики патологии, лечение и прегравидарная подготовка женщин с данным заболеванием и пути оптимизации ведения этих пациенток для сохранения их репродуктивного потенциала.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, антибиотикотерапия.

Хронічний ендометрит (ХЕ) – це патологічний процес запального генезу, якому притаманні порушення структури і функції ендометрія та переважно ранні репродуктивні втрати: мимовільний викидень, вагітність, що не розвивається, безплідність, невдалі спроби екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) та ембріотрансферу, а також ускладнення вагітності та післяпологового періоду [1, 2].

Фокус на проблему хронічного ендометриту був зміщений порівняно нещодавно, адже клінічна картина захворювання часто є асимптомною або ж зі слабо вираженими проявами. До останніх належать аномальні маткові кровотечі, тазовий біль, диспареунія, лейкорея [3, 4]. Невизначеність у діагностиці, відсутність встановлених патогномічних симптомів змушувало медиків дотримуватися поміркованих

поглядів щодо віддалених наслідків впливу хронічного ендометриу на репродуктивну функцію жінки [5]. Окрім того, провідна роль морфологічної верифікації діагнозу також викликала супротив клініцистів щодо потреби у проведенні інвазивного дослідження, яке саме по собі може мати негативний вплив на внутрішнє середовище матки [6].

Однак зростаюча частота виявлення ХЕ у пацієнток, що зазнавали репродуктивних втрат або страждали на безплідність, змусила прискіпливо розглянути зазначену проблему.

Мета роботи: теоретичний аналіз сучасної наукової літератури з питань хронічного ендометриу та його впливу на репродуктивне здоров'я жінки, етіологічні фактори захворювання, діагностичні маркери та методи лікування і прегравідарної підготовки жінок з означеною патологією.

Основні аспекти етіології ХЕ

Генез запального процесу в ендометрії матки залишається одним з найбільш дискусійних питань. Основна проблема полягає в тому, що виявити мікробний агент, який спричинив ХЕ, вдається лише у не більш як 40% випадків [7, 8].

Це наштовхує на думку про мультифакторність етіології даного захворювання. Згідно з класичним визначенням, запропонованим С. Buckley (2002), ХЕ поділяють на два основних типи [9]:

1. Неспецифічний ендометрит (специфічна флора не виявлена). Ендометрит розвивається на фоні бактеріального вагінозу, у ВІЛ-інфікованих пацієнток [10].
2. Специфічний ендометрит – наявний конкретний етіологічний фактор (хламідійний, мікоплазмовий, грибовий, протозойний). Специфічний ендометрит можуть спричинити віруси простого герпесу, цитомегаловірус [11].

За такого поділу ХЕ – на специфічний та неспецифічний – визначається зростання ролі саме мікробних асоціацій у розвитку даного захворювання. Такі типові агенти, як гонококи та хламідії, тим не менше, рідко виявляли у пацієнток із даною патологією [12].

І хоча останнім часом мова йде про зменшення ролі абсолютних патогенів у розвитку ХЕ, низка авторів все таки з певною частотою виявляли випадки комбінованого інфікування слизової оболонки матки хламідіями та гонококами [13].

Обговорюється невизначена роль умовно-патогенної флори у розвитку ХЕ. Стосовно цього багато дослідників зазначали велику роль бактеріального вагінозу у колонізації ендометрія умовно-патогенною флорою [13].

У цілому ж науковці продемонстрували значний внесок у розвиток ХЕ наступних факторів:

- інфекцій, що передаються статевим шляхом, – 94%;
- інфекційно-запальних ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду – 39%;
- тривалого використання внутрішньоматкових контрацептивів – 45%;
- інфекційних процесів у піхві та шийці матки, бактеріального вагінозу, стенозу шийки матки, деформації порожнини матки, хронічних запальних захворювань інших органів – 34%;
- ВІЛ-інфекції, часті зміни статевих партнерів та невикористання бар'єрних методів контрацепції – 30%.

Слід зазначити, що наявність трьох та більше із зазначених вище факторів свідчить про високий ризик розвитку ХЕ [14, 15].

Питання вірусної етіології хронічного ендометриу було висунуто досить давно [16, 17], однак єдиної думки щодо цього на сьогодні не сформовано. Зокрема, однократне виявлення у крові ДНК вірусу простого герпесу чи цитомегаловірусу є малоінформативним, адже може свідчити як про вірусносійство, так і про залишковий процес в організмі [12]. Для достовірного встановлення їхнього значення як етіологічного

фактора розвитку ХЕ необхідне виявлення наростаючого титру антитіл (IgM, G) при повторному аналізі.

Таке саме мале значення характерне для бактеріологічного дослідження і ПЛР вмісту піхви, особливо за наявності повноцінної функціонуючої слизової пробки шийки матки. Виявлений у мазках набір патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів характеризує біоценоз піхви [2, 18, 19]. У більшості випадків даний набір не був тотожний виявленому у матці, що може свідчити про низьку предикативну властивість аналізу вагінальної флори для виявлення можливого етіологічного фактора ХЕ [5].

Дослідження із застосуванням нових діагностичних методик демонструвало виявлення мікроорганізмів в ендометрії навіть за його нормального фізіологічного стану [20–24], що залишається досить дискусійним питанням на сьогодні і, ймовірно, може цілком змінити погляд на етіологію ХЕ найближчим часом.

Ключові моменти патогенезу хронічного ендометриу

Ендометрій по праву вважається однією із найбільш динамічних тканин організму людини. Для нього характерна швидка і постійна у часі зміна процесів проліферації, диференціювання, секреції, десквамації та елімінації загиблих клітин [7]. Тому вивчення питання патогенезу ХЕ вимагає комплексного погляду як на причинні фактори виникнення процесу, так і на особливості його перебігу щодо порушень рецепторного апарату тканини та дисгормональних станів організму в цілому, взаємодії факторів імунітету місцевого та системного значення.

Більшість дослідників схиляється до думки, що ХЕ не є типовим гнійно-запальним процесом, тому у більшості випадків антибактеріальна терапія не є патогенетично обґрунтованою, а лише погіршує стан місцевого імунітету, порушуючи нормоценоз жіночої репродуктивної системи [25].

У сучасних умовах особливу увагу звертають на ендометрит вірусної етіології, для якого, як вважають вчені, характерна тривала персистенція вірусу в тканині. Останнє свідчить і про вагому роль порушень як локального, так і системного імунітету у патогенезі даного захворювання [26].

Запальний процес у матці починається зі зміни мікроциркуляції, хемотаксису нейтрофілних гранулоцитів до зони пошкодження, активації макрофагів [26–28]. У вогнищі запалення активовані макрофаги запускають процеси перекисного окиснення ліпідів клітинних мембран, що супроводжується їхнім пошкодженням у результаті синтезу цитокінів та утворення активних форм кисню [29, 30].

Взаємодія компонентів позаклітинного матриксу з лейкоцитами та біологічно активними молекулами (цитокіни, фактори росту) визначає подальший розвиток запального процесу, включаючи деградуєючий вплив протеолітичних ферментів на тканинні структури [31].

При цьому зона пошкодження характеризується гіпоксичним ураженням тканини, порушенням мікроциркуляції та розвитком склеротичних процесів [26, 32, 33].

Патологічна репарація ендометрія призводить до гіперплазії, поліпозу, атрофії та супроводжується порушенням його рецептивності. Рецептивність ендометрія – це здатність ендометрія сприйняти плідне яйце [34, 35]. Максимальна сприйнятливність ендометрія до імплантації розвивається на 20–24-й день менструального циклу. Ключову роль у забезпеченні рецептивності ендометрія забезпечує здатність апікальних клітин до формування піноподій – ультраструктурних виростів цитоплазми цих клітин. При безплідності, пов'язаної з ХЕ, спостерігається дефект утворення піноподій [36].

Ще однією структурною аномалією, яка зумовлює безплідність пацієнток із ХЕ, є утворення синехій – внутрішньоматкових зрощень, які виявляють у більш ніж 50% випадків [37–39].

Отже, тривала персистенція інфекційних агентів в ендометрії спричинює значні морфологічні та функціональні порушення у даній тканині, зокрема процесів проліферації і наступної секреторної трансформації, що призводить до неможливості нормальної імплантації, порушення процесів плацентзації та в цілому патологічного перебігу вагітності [33, 40].

Результатом тривалої антигенної стимуляції стає також функціональне перевантаження системи локального імунітету [41, 42], що призводить до поглиблення наявних патологічних змін та замикання «порочного кола». На думку авторів, за тривалості захворювання два та більше місяців запальний процес набуває хронічного характеру і може поширюватися на прилеглий шар біометрія [26]. Означена гостра фаза ендометриту зазвичай триває 8–10 днів з подальшим переходом у підгостру та хронічну форми за відсутності адекватного лікування [43]. При цьому патогенетичні аспекти даного переходу не до кінця з'ясовані [44].

Методи діагностики хронічного ендометриту

Прискіпливе ставлення до діагностики даного захворювання було постульоване Всесвітнім конгресом акушерів-гінекологів у 2007 році. Він постулював, що кожен випадок вагітності, що не розвивається, слід вважати таким, що асоційований з хронічним ендометритом. Зазначається, що діагноз «Вагітність, що не розвивається» акушер-гінеколог повинен закінчувати фразою «Хронічний ендометрит» без додаткового обстеження [10].

Однак насправді саме питання діагностики даної патології є ключовим у розумінні реальних причин безплідності або ранніх репродуктивних втрат та дає підстави обрати ефективне лікування і належну схему підготовки до програм ЕКЗ.

Діагностика ХЕ є комплексною та включає в себе вивчення анамнезу, аналіз клінічних симптомів, даних ультразвукового, гістероскопічного та морфологічного обстежень з оцінюванням показників місцевого імунітету [45].

Як було зазначено раніше, клінічна картина ХЕ є достатньо різноманітною, у першу чергу, за рахунок превалювання стертих та асимптомних форм, що ускладнюють діагностичний пошук акушера-гінеколога.

За даними S. Bhagwadeen [46], у 35–40% пацієнток взагалі відсутні будь-які клінічні симптоми захворювання. Але навіть за наявності симптомів вираженість клінічної картини ХЕ не корелює з глибиною структурних та функціональних змін у тканині.

Інший погляд на маніфестацію хронічного ендометриту полягає в тому, що проявом захворювання є міжменструальні кровотечі [7, 47]. Частина дослідників відзначає, що основним клінічним проявом ХЕ у 93% випадків є перименструальні кров'яністі виділення, менорагії спостерігалися у 60% випадків, серединні (міжменструальні) кров'яністі виділення – у 40%.

Механізм маткових кровотеч дослідники пов'язували з неповноцінною циклічною трансформацією ендометрія на фоні хронічного запалення, порушення процесів десквамації та регенерації функціонального шару ендометрія [14, 48]. За умов залучення до патологічного процесу міометрія у 71% пацієнток виявлена дисменорея [49].

Однак ключовим «симптомом», причиною звернень жінки з ХЕ до фахівця є безплідність або ранні репродуктивні втрати, у тому числі невдалі спроби ЕКЗ.

Нереалізована нідація може свідчити про запальний процес в ендометрії, а сама процедура ЕКЗ, що включає елемент інвазивного втручання у середовище матки, є фактором ризику розвитку ХЕ [50–52].

Методом діагностики, застосування якого є невід'ємним елементом будь-якого алгоритму ведення пацієнток з без-

плідністю та ранніми репродуктивними втратами, є ультразвукове обстеження. Виконання даного дослідження на 5–7-й день менструального циклу дозволяє виявити наступні маркери ХЕ [53–55]:

- підвищену ехогенність ендометрія у проліферативну фазу;
- зміну товщини ендометрія;
- нерівний контур ендометрія;
- нерівномірне розширення порожнини матки;
- атрофію ендометрія за тривалого перебігу запального процесу;
- неоднорідну ехографічну структуру ендометрія;
- нерівність лінії змикання ендометрія передньої і задньої стінок;
- наявність стороннього тіла у матці;
- гіперехогенні вclusions у проекції базального шару, ефект «обідка»;
- газоподібні пухирці у порожнині матки;
- синехії у порожнині матки;
- дифузно-вогнищеві та кістозні зміни;
- розширення вен біометрія більше 3 мм і параметрія більше 5 мм.

Слід зазначити, що у 50% хворих виявляють більш ніж одну ехографічну ознаку ХЕ [56]. Однак треба розуміти, що більшість дослідників визнає допоміжний характер УЗД для виявлення ХЕ [57].

Методом «золотого стандарту» вважається виявлення під час морфологічного дослідження плазматичних клітин у стромальному шарі ендометрія [3]. Тим не менше, попри початкову очевидність даного маркера, саме морфологічне дослідження, процес його виконання та відтворюваність результатів при повторній діагностиці залишають низку невирішених питань клініцистам та науковцям.

Зокрема, проблемним є виявлення плазмоцитів при вираженій моноцитарній інфільтрації, стромальних мітозах, плазмоцитойдному вигляді стромальних клітин, перидисидуальній реакції, які буває важко відрізнити між собою навіть досвідченим морфологом [5].

Разом з тим, при загальноновизнаній точці зору стосовно того, що основною ознакою ХЕ при виконанні гістологічного дослідження є виявлення запальних інфільтратів, утворених лімфоцитами, макрофагами, плазматичними клітинами, грануляційними композитами у стромі ендометрія [58], обговорюються саме гістофізіологічні особливості плазматичних клітин [59]. Більшість дослідників вважає, що виявлення маркера CD138 є маркером мембранного білка, який використовують у якості імунологічного маркера плазматичних клітин. Вважається, що для встановлення діагнозу ХЕ іноді достатньо мінімум двох клітин у полі зору (при збільшенні у 400 разів) [60, 61].

Інші дослідники зазначають, що така прив'язка до даного маркера зумовлюватиме недодіагностику ХЕ, за якої стромальні інфільтрати мають лише лімфоїдний характер [62].

В одному з досліджень у жінок з безплідністю були виявлені численні стромальні В-лімфоцитарні (CD20+) інфільтрати і залозисті поодинокі В-клітини [63], в той час як щільність решти субпопуляцій лейкоцитів – Т-клітин, НК, макрофагів та нейтрофілів гранулоцитів – не відрізнялася від такої у нормальній слизовій.

Випадки ХЕ, асоційовані із хламідійною інфекцією, також характеризуються високим вмістом у стромі CD20+, а в 11% випадків формують щільні вогнищеві скупчення за типом лімфоїдних фолікулів. При цьому спостерігається неповноцінна секреторна трансформація залоз і розвиток фіброзу стромы [64].

Тим не менше, група дослідників встановила, що рівень детекції ХЕ при виконанні імуногістохімічного дослідження був суттєво вищий порівняно з ізольованим зафарбову-

ванням гематоксиліном та еозином – 56% та 13% відповідно ($P < 0,01$) [65].

Слід відзначити, що імуногістохімічне дослідження характеризується низькою варіабельністю результатів при виконанні їх різними дослідниками, що свідчить на користь даного маркера як одного з найнадійніших [5].

Однак все таки відсутність стандартизованої схеми проведення імуногістохімічного дослідження для виявлення антигену CD138 на поверхні плазматичних клітин, єдності науковців у погляді щодо необхідної кількості клітин для встановлення діагнозу ХЕ, а також варіація результатів морфологічного та імуногістохімічного дослідження залежно від місця збору зразка і поширеності процесу в матці ставить під сумнів можливість абсолютної точної діагностики ХЕ даними методами. Підтвердженням цього є відсутність чітко сформованих діагностичних критеріїв ХЕ на міжнародному рівні [5].

На особливу увагу сьогодні заслуговує гістероскопічне дослідження. Погляди щодо чутливості та специфічності методики є суперечливими. Одна група вчених зазначає високу ефективність використання даного методу, відзначаючи наступні п'ять основних критеріїв ХЕ [66]:

- 1) «полуничний симптом» – великі ділянки гіперемії ендометрія з білими точковими плямами;
- 2) фокальна гіперемія – малі ділянки гіперемії ендометрія;
- 3) геморагічні плями – ділянки крововиливів з нерівними контурами;
- 4) мікрополіпи – вирости ендометрія розмірами < 1 мм;
- 5) потовщення та блідість ендометрія у проліферативну фазу у зв'язку з набряком строми (що є нормальною знахідкою у секреторну фазу).

Виявлення мікрополіпів при гістероскопічному дослідженні характеризуються високим позитивним та негативним предикативним значенням (93,7% та 89,2% відповідно) [67]. У цілому мікрополіпи були виявлені у 96 випадках (11,7% від усіх проведених гістероскопічних досліджень), у 90 (93,7%) з яких було гістологічно підтверджено діагноз ХЕ. У жінок, у яких мікрополіпи виявлені не були, частота детекції ХЕ була нижчою [67].

Інші дослідники відзначають низьку діагностичну цінність гістероскопії, зокрема офісного варіанта проведення [68–71].

Тому все таки клініцисти схильні вважати, що гістероскопія є допоміжною стосовно гістологічного дослідження. При цьому всі проведені дослідження не втрачають своєї цінності при комплексному їхньому аналізі у кожному конкретному клінічному випадку.

Лікування ХЕ у рамках програм ЕКЗ

Ведення пацієнток у рамках програм ЕКЗ зазвичай включає в себе виконання досить широкого спектра клініко-лабораторних та інструментальних обстежень. При цьому погляд на окремий «матковий фактор», що включає стоншення ендометрія, порушення його рецетивності та гемодинаміки в судинному руслі матки, часто співвідноситься з встановленням діагнозу «Хронічний ендометрит» та результує у спробу лікування даного захворювання.

Погляд на антибіотикотерапію як ключовий момент успішного ведення пацієнтки з ХЕ має під собою вагомий доказ ефективності такої тактики [13].

Однак, на думку низки авторів, ХЕ у більшості випадків не потребує лікування антибіотиками, за винятками випадків виявленого причинно-значущого агента [53, 72, 73, 74].

Тим не менше, ефективність такого лікування підтверджується зростанням показників, які характеризують успішність програм ЕКЗ. До них належать:

- IR (implantation rate, рівень імплантації) – відсоткове співвідношення кількості ембріонів, які успішно про-

йшли етап імплантації, до загальної кількості ембріонів при ембріотрансфері,

- CPR (clinical pregnancy rate) – показник клінічно підтверджених вагітностей (наявне серцебиття плода на 6–7-у тижнях гестації),
- LBR – показник живонароджених дітей у циклах ЕКЗ [75].

Зокрема дослідження, у якому діагноз ХЕ був підтверджений гістероскопічно та культурально, продемонструвало зростання рівня успішності імплантації на 37% порівняно з таким до лікування. Однак показник достовірно не відрізнявся від такого у когорті жінок, у яких повторне обстеження після лікування виявило персистенцію інфекційного процесу. Схеми, що застосовувалися, були наступними: жінки, інфіковані звичними грампозитивними мікроорганізмами, отримували амоксицилін та клавуланат двічі на день 8 діб, а за виявлення грамнегативних мікроорганізмів їм призначали ципрофлоксацин двічі на день 10 діб. У жінок з виявленими мікоплазмою та уреаплазмою для лікування використовували джозаміцин у дозі 1 г двічі на день 12 діб [3].

Кількість клінічно підтверджених вагітностей становила 65,2% у жінок з ХЕ з встановленою ефективною санацією порівняно з 33% у тих, у кого інфекція персистувала ($P = 0,039$). Аналогічний показник через рік після антибіотикотерапії становив 74,8% у жінок з ерадикацією інфекційного агента проти 24,4% у пацієнток, у яких такого ефекту лікування досягнути не вдалося. Щодо рівня народжень живих дітей, то він становив 60,8% в успішно пролікованих пацієнток та 13,3% – у жінок з неуспішною терапією ($P = 0,02$) [3].

Ще одна група дослідників провела систематичний огляд та мета-аналіз даних і встановила, що проведення антибактеріальної терапії було асоційоване з вищими показниками таких параметрів, як OPR (ongoing pregnancy rate) – кількість прогресуючих вагітностей (таким, за яких серцебиття плода зареєстроване при УЗ-обстеженні у терміні більше 12 тиж), LBR, CPR та IR, порівняно з такими у жінок з персистувальним інфекційним процесом [76].

Щодо конкретних схем, то використання доксицикліну – антибіотика широкого спектра дії, визнане стандартною терапією для профілактики внутрішньоматкової інфекції після переривання вагітності та використовувалося у всьому світі протягом тривалого часу для лікування ХЕ [5].

Групою авторів на чолі з Johnston-MacAnanny було проведене наступне дослідження. Було визначено, що 66,7% жінок з діагнозом ХЕ, встановленим на підставі імуногістохімічного дослідження з виявленням маркерів плазматичних клітин, були виліковані за допомогою вживання доксицикліну (200 мг / добу протягом 14 днів); використання схеми другої лінії, що включає ципрофлоксацин та метронідазол (500 мг кожного дня протягом 14 днів), дозволило вилікувати решту пацієнтів [77].

Kitaya et al. також повідомили, що 92,3% (108/117) хворих на ХЕ з повторними репродуктивними втратами були виліковані за допомогою тієї самої схеми з доксицикліном [78]. Додатково лікування за допомогою комбінації офлоксацину (400 мг / добу протягом 14 днів) та метронідазолу (500 мг / добу протягом 14 днів) дозволило вилікувати решту 8 з 9 пацієнтів. Загалом рівень виліковування становив 99,1% (116/117).

Стосовно противірусного лікування, у тому числі в рамках підготовки до ЕКЗ, при очікуванні вірусної етіології заpalення використовують супресивний режим вживання противірусних препаратів, що попереджує перехід інфекційного процесу у латентну форму та сприяє повній елімінації [79]. При цьому тривалий стан контрольованої ремісії і блокада реплікації вірусу на фоні вживання аналогів нуклеозидів дає можливість досягти морфологічного та імунологічного відновлення тканин [80].

Однак окрім ерадикації інфекційного агента перед фахівцями стоїть питання відновлення адекватного морфофункціонального стану ендометрія для забезпечення успішної імплантації та прогресування вагітності. Однозначної думки щодо раціональної підготовки жінок з ХЕ до вагітності, у тому числі в циклах ЕКЗ, немає. Європейська асоціація репродукції та ембріології зазначає, що попри наявність даних щодо зростання рівня живонароджень у пацієнток, які пройшли антибіотикотерапію, даних недостатньо для рутинного скринінгу на наявність ХЕ у жінок з репродуктивними втратами [81]. Разом з тим окремі дослідники інформують про гістероскопію як важливий компонент прегравідарної підготовки, що дає можливість як діагностувати наявну патологію, так і провести конкретні лікувальні заходи (видалення патологічного субстрату з порожнини матки) [82].

Питання алгоритму дій після ліквідації запального процесу в ендометрії обов'язково повинне включати відновлення його гормонорегуляції. Важливу роль при цьому відіграє правильно підібрана терапія із використанням комбінованих оральних контрацептивів [83]. Їхнє вживання поряд із пригніченням овуляції також приводить до згущення цервікального слизу, що попереджує повторне інфікування внутрішнього середовища матки [13]. Однак єдиного підходу щодо препаратів та схеми їхнього застосування на сьогодні немає.

Обговорюються перспективи використання метаболічної терапії, спрямованої на корекцію ацидозу, однак конкретних рекомендацій в рамках прегравідарної підготовки сформульовано не було [84].

В умовах невизначених можливостей медикаментозної корекції особливий інтерес становлять методи фізичного впливу на ендометрій. Пропонується диференційований підхід з урахуванням тривалості запального процесу, морфологічного типу прояву запалення, віку пацієнтки та ін. [13]. Відзначають доцільність призначення цих заходів після втрати вагітності та у віддалений період на 5–7-й день менструального циклу у кількості 10–30 процедур на курс лікування [85]. Зокрема, демонстрували свою ефективність електроімпульсна терапія, імпульсне електростатичне поле низької частоти [86, 87], ін-

терференційні струми, низькочастотна магнітотерапія [88], лазеротерапія [89]. Не втратила актуальності методика застосування електрофорезу лікарських засобів імпульсним струмом і дія ультразвуку в імпульсному режимі [85].

Застосування фізіотерапії дозволяє не тільки знизити рівень прозапальних цитокінів у патологічному вогнищі та відновити гемодинаміку у судинах матки, а й приводить до деградації колагену 3-го типу, що превалює в ендометрії при хронічному запальному процесі [13].

Окремі автори відзначали також позитивний вплив фізіотерапевтичних методів на рівень експресії стероїдних рецепторів в органах-мішенях репродуктивної системи жінки [87–89]. Отже, даний аспект потребує подальшого вивчення для конкретизації алгоритму призначення та оцінювання його ефективності.

Хірургічна корекція наявних структурних аномалій (сінхей, поліпів) в результаті тривалого запального процесу у порожнині матки висвітлена у відповідних публікаціях. Слід лише зазначити, що, на думку Європейської асоціації репродукції та ембріології, недостатньо даних для рекомендації проводити рутинне видалення поліпів ендометрія жінкам із репродуктивними втратами в анамнезі.

ВИСНОВКИ

Хронічний ендометрит попри очевидну роль як причинного фактора безплідності, невиношування вагітності залишається складною клінічною проблемою як з позицій точної діагностики, так і ефективного лікування. Різноманітність морфологічних форм, превалювання того чи іншого триггерного агента запального процесу у кожному конкретному випадку, різниця в адаптивних можливостях організму змушує розвивати підхід до даної проблеми в рамках персоніфікації схем ведення пацієнток з порушеннями репродуктивної сфери. Наявність супутніх захворювань інших систем та органів, які здатні впливати на гормональний баланс в організмі жінки та відповідно підтримувати патологічні процеси у статевих органах, заохочує до мультидисциплінарного підходу у веденні пацієнток з репродуктивними втратами в анамнезі.

Сведения об авторах

Романенко Тамара Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

Гайдук Анастасия Дмитриевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Есип Наталия Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Рудакова Е.Б. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности / Е.Б. Рудакова, И.В. Бесман // Леч. врач. – 2010. – № 3. – С. 46–49.
2. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: рук. для практ. врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 536 с.
3. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. Am J Reprod Immunol 2018;79.
4. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. ClinExpReprod Med 2016;43:185–92.
5. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hirata K, Takahashi A, Tsuji S, Takashima A, Amano T, Tsuji S, Ono T, Kaku S, Kasahara K, Moritani S, Kushima R, Murakami T. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. J Obstet Gynaecol Res. 2019 May;45(5):951-960.
6. Michels TC. Chronic endometritis. Am Fam Physician 1995; 52: 217–222.
7. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза / Н.И. Тапильская, С.А. Карпеев, И.В. Кузнецова // Гинекология. – 2014. – № 1. – С. 104–109.
8. Microbial colonization of follicular fluid: alterations in cytokine expression and adverse assisted reproduction technology outcomes / E.S. Pelzer, J.A. Allan, K. Cunningham et al. // Hum. Reprod. – 2011. – V. 26, № 7. – P. 1799–1812.
9. Buckley CH. Biopsy pathology of the endometrium. Arnold 2002; 289p.
10. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, Н.В. Зароченцева и др. – СПб, 2014. – 31 с.
11. Соснова Е.А. Прегравидарная подготовка пациенток с вирусными инфекциями / Е.А. Соснова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 5. – С. 2–8.
12. Cicinelli E, DeZiegler D, Nicoletti R et al. Chronic endometritis: Correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. FertilSteril 2008; 89: 677–684.
13. Базина М.И. Предгравидарная подготовка женщин при репродуктивных неудачах: Автореф. дисс. ... д. м. н. – М., 2016. – 52 с.
14. Рудакова Е.Б. Новые возможности диагностики внутриматочной патологии в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Е.Б. Рудакова, П.В. Давыдов, В.В. Давыдов // Леч. врач. – 2013. – № 11. – С. 10–14.
15. Кондриков Н.И. Патология матки / Н.И. Кондриков. – М.: Прат. мед., 2008. – 344 с.

16. Giraldo-Isaza MA, Jaspan D, Cohen AW. Postpartum endometritis caused by herpes and cytomegaloviruses. *ObstetGynecol* 2011; 117: 466–467.
17. Frank TS, Himebaugh KS, Wilson MD. Granulomatous endometritis associated with histologically occult cytomegalovirus in a healthy patient. *Am J SurgPathol* 1992; 16: 716–720.
18. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 944 с.
19. Современные принципы предгравидарной подготовки и ведения беременности у женщин с воспалительными заболеваниями репродуктивной системы / Т.Ю. Петрикова, Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов и др. // Дальневосточный мед. журн. — 2010. — № 3. — С. 28–31.
20. Chen C, Song X, Wei Wetal. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun* 2017; 8: 875.
21. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: Residents, tourists, or invaders? *Front Immunol* 2018; 9: 208.
22. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J ObstetGynecol* 2015; 212: 611.e1–611.e9.
23. Fang RL, Chen LX, Shu WS, Yao SZ, Wang SW, Chen YQ. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am J Transl Res* 2016; 8: 1581–1592.
24. Verstraalen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ* 2016; 4: e1602.
25. Клинико-морфологическое обоснование предгравидарной подготовки у пациенток с хроническим эндометритом / И.Б. Манухин, Л.Г. Горсадзе, И.Г. Горсадзе, Ю.Н. Пономарева // Лечащий врач. — 2014. — № 6. — С. 76–79.
26. Современные представления о патогенезе хронического эндометрита / В.В. Лихачева, В.Н. Зорина, Я.Н. Третьякова, Л.Г. Баженова, Т.В. Третьякова, Л.В. Ренге // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2017. — Т. 17, № 4. — С. 25–32.
27. Петров Ю.А. Нюансы иммунологической перестройки при хроническом эндометрите / Ю.А. Петров // Валеология. — 2011. — № 4. — С. 44–50.
28. Хронический эндометрит — проблема и решения / А.З. Хашукоева, Н.Д. Водяник, С.А. Хлынова и др. // Лечащий врач. — 2012. — № 3. — С. 42–45.
29. Анализ белкового состава внутриматочных смывов в прогнозе эффективности программ ЭКО при хроническом эндометрите / Я.Н. Третьякова, В.В. Лихачева, В.Н. Зорина и др. // Проблемы репродукции. — 2017. — Т. 23, № 4. — С. 74–80.
30. Лысенко О.В. Провоспалительные цитокины и SFAS-лиганд у женщин с гиперплазией и полипами эндометрия и бесплодием. Репродуктивные технологии сегодня и завтра / О.В. Лысенко // Материалы XXI международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека. — СПб, 2011. — С. 64–65.
31. Быков В.Л. Функциональная морфология больших гранулярных лимфоцитов в эндометрии человека / В.Л. Быков // Морфология. — 2001. — Т. 119, № 2. — С. 70–76.
32. Диагностическое значение цитокинов и роль хронического эндометрита при пролиферативных заболеваниях эндометрия / Е.С. Ахметова, Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский, Н.Н. Чарторижская // Проблемы репродукции. — 2013. — № 1. — С. 78–85.
33. Иммуноморфологические особенности эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: обзор литературы / М.И. Базина, С.А. Сыроматникова, А.Т. Егорова, А.К. Кириченко // Сибирское медицинское образование. — 2013. — № 2. — С. 62–66.
34. Функциональная активность эндометрия влияет на результативность ЭКО и перенос эмбрионов: молекулярные механизмы регуляции фертильности / А.А. Бурлев, Л.Н. Кузьмичев, А.С. Онищенко и др. // Проблемы репродукции. — 2010. — № 2. — С. 41–52.
35. Структурная характеристика рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова и др. // Уральский медицинский журнал. — 2013. — № 4. — С. 60–64.
36. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J.C. Kasius, H.M. Fatemi, C. Bourgai et al. // *Fertil Steril*. — 2011. — Vol. 96, № 6. — P. 1451–1456.
37. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis / K. Kitaya, Y. Tada, T. Hayashi et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2014. — Vol. 72, N 4. — 386–391 p.
38. Heinonen P.K. Intrauterine adhesions -Asherman's syndrome / P.K. Heinonen // *Duodecim*. — 2010. — Vol. 126, № 21. — P. 86–91.
39. Post-curettage and aspiration syneciae: is there value in an anti-adhesion agent? / H. Fernandez, J.L. Benifla, X. Fritel et al. // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. — 2012. — Vol. 41, N 2. — P. 8–12.
40. Хронический эндометрит — проблема и решения / А.З. Хашукоева, Н.Д. Водяник, С.А. Хлынова и др. // Лечащий врач. — 2012. — № 3. — С. 42–45.
41. Опыт лечения бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в рамках федеральной программы по ВМП / В.С. Корсак, И.В. Мосягина, М.В. Рулев и др. // Проблемы репродукции. — 2012. — № 4. — С. 35–39.
42. Подготовка эндометрия к программам ВРТ у пациенток с бесплодием / К.Г. Серебрянникова, Е.П. Кузнецова, Е.С. Ванке и др. // Проблемы репродукции. — 2014. — № 4. — С. 62–67.
43. Сухих Г.Т. Хронический эндометрит: рук-во / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 64 с.
44. Сеидова Л.А. Исследование маркеров рецептивности эндометрия в цервикальной слизи как неинвазивный метод оценки имплантационного потенциала / Л.А. Сеидова, С.Г. Перминова, Т.А. Демур // Акушерство и гинекология. — 2015. — № 5. — С. 74–79.
45. Серебрянникова К.Г. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита / Серебрянникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И. // Акушерство и гинекология. — 2018. — № 6. — С. 53–59.
46. Bhagwande S.B. Chronic endometritis: A clinical and histopathological study / S.B. Bhagwande // *Med J Zambia*. — 1976. — Vol. 10, № 4. — P. 99–105.
47. Шестакова И.Г. Реабилитация эндометрия после потери беременности / И.Г. Шестакова // Гинекология. — 2009. — № 4. — С. 55–57.
48. Клинические и лечебные особенности хронического эндометрита / О.А. Пересада, М.Н. Соколовская, И.А. Верес и др. // Охрана материнства и детства. — 2010. — № 1–15. — С. 65.
49. Неймарк А.И. Хронический эндометрит как причина рецидивирующего цистита, осложненного синдромом тазовой боли, у женщин репродуктивного возраста / А.И. Неймарк, Н.В. Шелковникова // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 4. — С. 100–103.
50. Адаптационные возможности организма женщин с трубно-перитонеальным бесплодием после реконструктивно-пластических операций и эфферентной терапии / Э.М. Бакуридзе, Г.А. Шевелева, В.Г. Филимонов и др. // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 7–1. — С. 25–29.
51. Буравченко Н.Б. Оптимизация условий имплантации эмбрионов при лечении бесплодия с помощью ВРТ / Н.Б. Буравченко, В.М. Здановский // Пробл. репродукции. — 2009. — № 3. — С. 49–53.
52. Волкова Е.Ю. Роль маточной гемодинамики в оценке рецептивности эндометрия / Е.Ю. Волкова, И.Е. Корнеева, Е.С. Силантьева // Пробл. репродукции. — 2012. — № 2. — С. 57–62.
53. Зайнетдинова Л.Ф. Восстановление репродуктивной функции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с актуальными генитальными инфекциями / Л.Ф. Зайнетдинова // Вестн. ЮУрГУ. — 2010. — № 6. — С. 33–36.
54. Келлэт Е.П. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктивной функции (обзор литературы) / Е.П. Келлэт, А.В. Шуршалина, И.Е. Корнеева // Пробл. репродукции. — 2010. — № 2. — С. 16–20.
55. Применение «мягкого» протокола стимуляции суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий: эффективность и безопасность / Е.А. Калинина, М.В. Березикова, О.В. Бурменская и др. // Акушерство и гинекология. — 2012. — Т. 4, № 2. — С. 51–56.
56. Возможности повышения результативности вспомогательных репродуктивных технологий / Е.Б. Рудакова, Е.В. Полторака, Е.Б. Лузин и др. // Вестн. Новосибирск. гос. ун-та. Серия: Биология, клин. мед. — 2009. — Т. 7, № 2. — С. 20–25.
57. Шешукова Н.А. Оценка функционального статуса слизистой оболочки тела матки у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия / Н.А. Шешукова, И.Л. Макаров // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 2. — С. 72–75.
58. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps / K. Kitaya, Y. Tada, S. Taguchi et al. // *Hum. Reprod.* — 2012. — V. 27, № 12. — P. 3474–3480.
59. Иммуно-гормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков / М.А. Левкович, В.А. Линде, В.О. Андреева и др. // Акушерство и гинекология. — 2012. — Т. 8, № 1. — С. 10–14.
60. Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy / A. Robson, L.K. Harris, B.A. Innes et al. // *Faseb. J.* — 2012. — V. 26, № 12. — P. 4876–4885.
61. Uterine NK Cells Regulate Endometrial Bleeding in Women and Are Suppressed by the Progesterone Receptor Modulator Asoprisnil / J. Wilkens, V. Male, P. Ghazal et al. // *J. Immunol.* — 2013. — V. 191, № 5. — P. 2226–2235.
62. Measurements of CD56+ cells in peripheral blood and endometrium by flow cytometry and immunohistochemical staining in situ / S.M. Laird, N. Mariee, L. Wei et al. // *Hum. Reprod.* — 2011. — V. 26, № 6. — P. 1331–1337.
63. In vitro fertilization pregnancy in a

- patient with proven chronic endometritis / H.M. Fatemi, B. Popovic-Todorovic, L. Ameryckx et al. // *Fertil. Steril.* – 2009. – V. 91, № 4. – P. 1293. e9–11.
64. The presence and regulation of connective tissue growth factor in the human endometrium / J.A. Maybin, J. Barcroft, U. Thiruchelvam et al. // *Human Reprod.* – 2012. – V. 27, № 1. – P. 1112–1121.
65. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *FertilSteril* 2015; 104: 927–931.
66. Cicinelli E, Vitagliano A, Kumar A, Lasmar RB, Bettocchi S, Haimovich S. International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril.* 2019 Jul;112(1):162–173.e2.
67. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimbalso V, Tartagni M, Saliati N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1386–1389.
68. Bouet PE, ElHachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: Prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry I ndiagnosis. *FertilSteril* 2016; 105: 106–110.
69. Guo GL, Chen SY, Zhang W, Zhang C, He L. Diagnosis value of hysteroscopy for chronic endometritis. *ClinExpObstetGynecol* 2013; 40: 250–252.
70. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbiocultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J ObstetGynecol* 2018; 218: 602.e1–602.e16.
71. Knudtson EJ, Shellhaas C, Stephens JA, Senokozieff M, Ye H, Iams JD. The association of chronic endometritis with preterm birth. *Am J ObstetGynecol* 2007; 196: 337.e1–337.e4.
72. Патогенез, диагностика и лечение хронического эндометрита / Д.Ч. Гульмухаммедова, Г.Ф. Тотчиев, Л.Р. Токтар и др. // *Вестн. РУДН. Серия Медицина.* – 2011. – № 5. – С. 261–267.
73. Рациональные методы диагностики и терапии хронических форм воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы после преждевременного прерывания беременности / Т.Ю. Пестрикова, И.В. Юрасов, Е.А. Юрасова и др. // *Акушерство и гинекол.* – 2011. – № 1. – С. 76–80.
74. Antibiotic prophylaxis in diagnostic hysteroscopy: Is it necessary or not? / P. Bakas, O. Gregoriou // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – V. 165, № 1. – P. 133–134.
75. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci.* 2014;21(5):640–647.
76. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2018; 110: 103–112.
77. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 93: 437–441.
78. Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol* 2017; 78: e12719.
79. Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО / Е.В. Дюжева, Е.А. Коган, Е.А. Калинина и др. // *Акушерство и гинекол.* – 2011. – № 7–2. – С. 39–45.
80. Тотчиев Г.Ф. Возможности прогнозирования неразвивающейся беременности / Г.Ф. Тотчиев, С.С. Барабашева, Н.В. Бучнева // *Информационные технологии в медицине и фармакологии: Сб. науч. тр. по итогам междунар. науч.-практ. конф.* – М., 2014. – С. 14–16.
81. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Nelen W, Peramo B, Quenby S, Vermeulen N, Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open.* 2018 Apr 6;2018(2):hoy004.
82. Чертовских М.Н., Кулинич С.И. Оптимизация прегравидарной подготовки больных с неудачными программами ВРТ при бесплодии. *Acta Biomedica Scientifica.* 2013;(2(2)):83–86.
83. Предгравидарная подготовка при неспецифических воспалительных процессах наружных гениталий / Ф.К. Тетелюткина, Е.В. Василькова, Е.Г. Шилиева и др. // *Акушерство и гинекол.* – 2011. – № 6. – С. 103–107.
84. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клинич. протоколы. – 2-е изд. / В.М. Сидельникова. – М.: ООО «МЕДпресс-информ», 2011. – 224 с.
85. Влияние физиотерапии на гемодинамику матки у женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием / Е.Ю. Волкова, Е.С. Силантьева, В. Н. Серов и др. // *Рос. вестн. акушера-гинекол.* – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 50–54.
86. Здановский В.М. Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий у бесплодных пациенток с патологией эндометрия / В.М. Здановский, Н.В. Буравченко // *Рос. вестн. акушера-гинекол.* – 2010. – № 4. – С. 39–42.
87. Системный ангиогенез у больных хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции на фоне импульсной электротерапии / В.А. Бурлев, О.Л. Шишканова, Н.А. Ильясова и др. // *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 10–15.
88. Применение динамической магнитотерапии в программе реабилитации женщин после обострения хронического сальпингоофорита / И.Е. Рогожина, Е.Н. Джуриная, Ю.М. Райгородский и др. // *Акушерство и гинекол.* – 2011. – № 7–1. – С. 58–62.
89. Мальцева Л.И. Возможности низкоинтенсивного импульсного лазерного излучения красного спектра при лечении хронического эндометрита / Л.И. Мальцева, Г.Р. Смолина // *Акушерство и гинекол.* – 2012. – № 3. – С. 49–53.

Статья поступила в редакцию 29.03.2020

Ендоскопічне лікування невідкладних станів у гінекології: тактика і реабілітація

В.І. Бойко, В.А. Терехов

Медичний інститут Сумського державного університету МОН України

Діагностика і лікування гострих хірургічних захворювань в гінекології, незважаючи на сучасні досягнення медичної науки, були і залишаються складним і відповідальним завданням. В ургентних ситуаціях завжди існує небезпека прооперувати хвору, коли у цьому не було необхідності, або пропустити гострий хірургічний процес при тривалому нагляді, що сприятиме розвитку ускладнень і навіть загибелі пацієнтки. Нерідко не лише здоров'я, а й життя жінки залежать від того, наскільки швидко і точно лікар зорієнтується у ситуації і застосує правильні організаційні та лікувальні заходи.

Розвиток ендоскопічної техніки дозволив пройти шлях від простого візуального обстеження черевної порожнини й органів малого таза до виконання складних оперативних втручань на матці та її придатках. Лапароскопічна хірургія – це спосіб виконувати хірургічні маніпуляції та оперативні втручання без розрізу живота, а у разі невідкладних станів, гострої абдомінальної патології – у багатьох випадках позбутися діагностичних сумнівів.

У статті наведено переваги і недоліки ендоскопічного лікування найпоширеніших ургентних гінекологічних патологій, особливості післяопераційного ведення пацієнток, реабілітаційні та профілактичні заходи для відновлення їхнього репродуктивного здоров'я.

Ключові слова: невідкладні гінекологічні стани, позаматкова вагітність, лапаротомія, лапароскопія, післяопераційне ведення, реабілітація, профілактика.

Endoscopic treatment of emergency conditions in gynecology: tactics and treatment

V.I. Boyko, V.A. Terekhov

Diagnosis and treatment of acute surgical diseases in gynecology, despite the modern achievements of medical science, has been and remains a difficult and responsible task. In urgent situations, there is always a danger of operating the patient when it was not necessary, or viewing the acute surgical process with prolonged observation, which contributes to the development of complications and even death of the patient. Often, not only health, but also the woman's life depends on how quickly and correctly the doctor will orient in the situation and apply the right organizational and medical measures.

The development of endoscopic technology has allowed us to go from a simple visual examination of the abdominal cavity and pelvic organs to complex surgical interventions without an abdominal incision, and in emergency conditions, in case of acute abdominal pathology, in most cases, resolve diagnostic doubts.

The article describes the advantages and disadvantages of endoscopic treatment of the most common urgent gynecological pathologies, especially the postoperative management of patients, rehabilitation and preventive measures to restore their reproductive health.

Key words: urgent gynecological conditions, ectopic pregnancy, laparotomy, laparoscopy, semi-operative management, rehabilitation, prevention.

Эндоскопическое лечение неотложных состояний в гинекологии: тактика и лечение

В.И. Бойко, В.А. Терехов

Диагностика и лечение острых хирургических заболеваний в гинекологии, несмотря на современные достижения медицинской науки, были и остаются сложной и ответственной задачей. В ургентных ситуациях всегда есть опасность прооперировать больную, когда в этом не было необходимости, или просмотреть острый хирургический процесс при длительном наблюдении, что способствует развитию осложнений и даже гибели пациентки. Нередко не только здоровье, но и жизнь женщины зависит от того, насколько быстро и правильно врач сориентируется в ситуации и применит правильные организационные и лечебные мероприятия.

Развитие эндоскопической техники позволило пройти путь от простого визуального обследования брюшной полости и органов малого таза до выполнения сложных оперативных вмешательств на матке и ее придатках. Лапароскопическая хирургия – это способ выполнять хирургические манипуляции и оперативные вмешательства без разреза живота, а при неотложных состояниях, в случае острой абдоминальной патологии – в большинстве случаев разрешить диагностические сомнения.

В статье описаны преимущества и недостатки эндоскопического лечения наиболее распространенных ургентных гинекологических патологий, особенности послеоперационного ведения пациенток, реабилитационные и профилактические мероприятия для восстановления их репродуктивного здоровья.

Ключевые слова: неотложные гинекологические состояния, внематочная беременность, лапаротомия, лапароскопия, послеоперационное ведение, реабилитация, профилактика.

Політика України в галузі охорони здоров'я орієнтована на загальноєвропейську політику «Здоров'я для всіх у XXI столітті», у рамках якої головною метою визначено покращення можливостей для виживання і підвищення якості життя. Велику увагу у програмі приділяють здоров'ю населення, насамперед репродуктивного, профілактиці та здоровому способу життя [1–3]. За даними статистики жіноче населення України дорівнює 53,7% [4] від загальної кількості мешканців, і вирішення найбільш складних першочергових проблем фізичного здоров'я жінок, насамперед репродуктивного віку, є пріоритетним для збереження трудового потенціалу і створення умов для економічного розвитку країни [5].

Здоров'я жінки – це здоров'я нації, тому перед медичними закладами України, що здійснюють лікувально-профілактичну допомогу гінекологічним хворим, стоїть відповідальне завдання – зниження кількості захворювань статеві сфери жінки та запобігання їхньому виникненню. Це завдання тим більш непросте, оскільки за сучасних умов виникають все нові й нові фактори ризику розвитку захворювань у жінок, пов'язані з міграцією населення, урбанізацією, зміною статевої поведінки молоді: ранній початок статевого життя, безвідповідальне ставлення окремих молодих жінок до питань шлюбу та подружньої вірності. Усе це ставить під загрозу

майбутню репродуктивну функцію таких жінок, а отже – відбувається на демографічних показниках і є надзвичайно важливим для держави в цілому [6, 7].

Аналіз якісних і кількісних характеристик населення України за останні роки свідчить про наявність глибокої демографічної кризи [4]. Відбуваються процеси депопуляції, старіння населення, щорічний приріст якого становить менше 1% [8]. У таких умовах для покращення показників жіночого репродуктивного здоров'я необхідним є удосконалення та оптимізація надання гінекологічної та акушерської допомоги [2, 3, 5].

У гінекологічній практиці трапляються захворювання, що потребують невідкладної допомоги, характеризуються гострим початком у формі болю у животі, симптомами подразнення очеревини і напруженням м'язів передньої черевної стінки – так званий гострий живіт. Це збірне поняття, один із найбільш узагальнених клінічних синдромів, значно поширений у медичній практиці. Він відображає клінічну ситуацію, зумовлену раптово розвинутою внутрішньочеревною катастрофою – гострим хірургічним захворюванням або травмою органів черевної порожнини [9]. Термін «гострий живіт» може бути цілком прийнятний як попередній діагноз, особливо на догоспітальному етапі, оскільки вимагає від лікаря рішучих дій – негайної госпіталізації хворої у хірургічний стаціонар. Нерідко не лише здоров'я, а й життя жінки залежить від того, наскільки швидко і точно лікар зорієнтується у ситуації і застосує правильні організаційні та лікувальні заходи [10].

Залежно від причини виникнення «гострого живота» гінекологічні захворювання, що потребують хірургічного лікування, об'єднують у три основні групи [11]:

- перша – внутрішньочеревні кровотечі, які зумовлені позаматковою вагітністю, апоплексією яєчників або травматичним пошкодженням матки ятрогенного чи кримінального походження;
- друга – стани, пов'язані з порушенням живлення пухлин внутрішніх статевих органів (перекрут ніжки пухлини яєчника, некроз фіброматозного вузла матки тощо);
- третя – гострі гнійні запальні захворювання внутрішніх статевих органів (гнійний салпінгіт, піовар, піосальпікс, гнійні тубоваріальні утворення, абсцеси міхурово-маткового та прямокишково-маткового простору та ін.).

Крім того, симптоми «гострого живота» часто поєднуються із симптомами геморагічного, травматичного та больового шоку, що проявляється зниженням гемодинаміки, порушенням мікроциркуляції, формуванням поліорганної недостатності або «шокових органів» [10].

Діагностика і лікування гострих хірургічних захворювань в гінекології, незважаючи на сучасні досягнення медичної науки, були і залишаються складним і відповідальним завданням. В ургентних ситуаціях завжди існує небезпека прооперувати хвору, коли в цьому не було необхідності, або пропустити гострий хірургічний процес при тривалому спостереженні, що сприятиме розвитку ускладнень і загибелі пацієнтки [10].

У розпізнаванні причин «гострого живота» широко використовуються ендоскопічні методи дослідження. За останні 20 років використання ендоскопічної техніки в акушерстві і гінекології привело до революційних змін у питаннях діагностики та лікування цілої низки захворювань [12]. Розвиток ендоскопічної техніки дозволив пройти шлях від простого візуального обстеження черевної порожнини й органів малого таза до виконання складних оперативних втручань на матці та її придатках. Останніми роками набула широкого розвитку фетальна хірургія [13].

В Україні сьогодні відзначається різке зниження рівня народжуваності, фертильності, збільшення кількості екстрагенітальної патології та хронізації захворювань у жінок діто-

родного віку. На цьому тлі ургентні патологічні гінекологічні стани є одним із чинників репродуктивних втрат, що зумовлює соціальне значення проблеми [3].

З початку 90-х років XX століття почалося стрімке поширення ендоскопії в усьому світі [11]. На сьогодні цим шляхом виконується 90% операцій при патології жіночих статевих органів. Стрімко розвивається оперативна торакоскопія, лапароскопічні втручання набули популярності і стали повсякденними не тільки при невідкладних станах, але й з метою проведення діагностики практично всіх гінекологічних захворювань [10, 14].

Лапароскопія – огляд органів черевної порожнини за допомогою ендоскопа, уведеного через передню черевну стінку. Незважаючи на те що сучасні способи візуальної діагностики (УЗД, КТ і МРТ) здебільшого можуть замінити лапароскопію, останніми роками спостерігають тенденцію до більш широкого та більш раннього застосування лапароскопічної діагностики під час обстеження пацієнток гінекологічного профілю. Цей метод дає змогу провести диференціальну діагностику захворювань жіночих статевих органів, максимально точно оцінити характер і поширеність патологічного процесу. За допомогою лапароскопії можна виявити патологію, яку неможливо запідозрити, орієнтуючись на скарги хворої, а інколи і на результати інших методів дослідження [15].

Ендоскопічне дослідження органів малого таза складається з декількох етапів:

- пункція черевної порожнини та створення пневмоперитонеуму;
- введення троакарів і лапароскопа;
- огляд органів черевної порожнини;
- виконання різноманітних маніпуляцій;
- видалення лапароскопа та виведення газу з черевної порожнини.

Сьогодні діагностична цінність лапароскопії не викликає сумнівів, а спектр гінекологічних операцій, які виконують за її допомогою, все більше розширюється. Сучасна лапароскопічна техніка дозволяє проводити дослідження як під час планового обстеження, так і виконувати операції при невідкладних загрозливих станах з приводу позаматкової вагітності, апоплексії яєчника, при запальних захворюваннях органів малого таза, перекруті ніжки пухлини чи пухлиноподібного ураження яєчника, субсерозної міоми, а також з метою диференціальної діагностики гострої хірургічної та гінекологічної патології. Оскільки патологія виникає переважно у жінок репродуктивного віку і має не тільки медичне, але й соціальне значення, це диктує необхідність пошуку таких методів профільного хірургічного лікування, які б дозволили максимально зберегти уражений орган, запобігти розвитку вираженого спайкового процесу в черевній порожнині і, отже, зберегти репродуктивну функцію жінки [14].

Для забезпечення максимально ефективної діагностики лікар повинен знати принципи, переваги і обмеження кожного дослідження, щоб обирати метод відповідно до індивідуальних особливостей хворої. Ендоскопічні лікувально-діагностичні методи належать до малоінвазивних напрямків у хірургії і є прикладом того, як досягнення в науці та технічній прогрес привели до кардинальних змін при лікуванні багатьох хвороб [16].

Проблема позаматкової вагітності (ПМВ) залишається однією із серйозних проблем в гінекології. В економічно розвинутих країнах частота ПМВ на 1000 вагітностей становить: у Європі – 18,8%, Великій Британії – 11,5%, США – 20,0%, що дорівнює близько 2% від загальної кількості вагітностей [17]. За останні 20 років зареєстровано підвищення частоти цієї патології у 2–4 рази у різних регіонах світу, що пов'язано з поширеністю запальних процесів статевих органів, зрос-

танням кількості хірургічних втручань на маткових трубах, впровадженню у медичну практику індукторів овуляції, а також поліпшенням методів її діагностики [1, 17].

В Україні також фіксують збільшення кількості ПМВ серед усіх вагітностей – близько 1,5–1,6% (на 1000 пологів 15,35 ПМВ). Серед жінок, які народили, її реєструють у 0,8–2,4%, при цьому у 4–10% вона є повторною, а співвідношення між позаматковою і нормальною вагітностями становить близько 1:100 [7].

Актуальність проблеми зумовлена тим, що ПМВ є серйозною небезпекою для здоров'я і життя жінки, оскільки може бути етіологічним чинником значних внутрішньочеревних кровотеч і стати однією з причин материнської смертності. Незважаючи на те що ризик смерті від ПМВ за останні роки знизився, ця патологія посідає друге місце серед причин материнської смертності у світі [18]. Ризик смерті матері при ПМВ у 10 разів вищий, ніж при спонтанних пологах, і в 50 разів – ніж при індукованому аборті [2, 7]. Число померлих від позаматкової вагітності в Україні, розраховане на 1000 жінок з ПМВ, є нестабільним і коливається від 0,71% до 0,08% [6]. Окрім безпосередньої загрози життю, ПМВ небезпечна ускладненнями, які виникають у зв'язку з цим: масивні внутрішні кровотечі, геморагічний шок, а також своїми віддаленими наслідками – виникненням спайкового процесу органів малого таза, вторинної безплідності, повторної ПМВ та ін. [19, 20].

Радикальна операція – видалення маткової труби, що недовда була основним методом лікування трубної вагітності (найбільш частий різновид ПМВ), призводить до розвитку безплідності у 70–80% хворих, у 20–30% може статись повторна ПМВ. До того ж ризик ПМВ збільшується з віком, і він найбільш високий у 35–44-річних жінок [17].

Якщо симптоми ПМВ не характерні, діагноз ПМВ після всіх проведених досліджень не підтверджений, то рекомендується лапароскопія. Це пряме обстеження матки і маткових труб за допомогою лапароскопа, який вводять у черевну порожнину через невеликий отвір у стінці живота. Процедура проводиться під загальним наркозом і дозволяє точно визначити наявність ПМВ. Через отвори діаметром 0,5–1 см у черевну порожнину закачують вуглекислий газ, вводять робочі інструменти – лапароскопічні трубки і сам лапароскоп з мікрокамерою, який дозволяє відтворити на екрані монітора стан органів репродуктивної системи. Залежно від місця розташування плідного яйця, його розмірів і стану обох маткових труб, хірург робить туботомію (розсічення маткової труби і видалення з неї плідного яйця) або тубектомію (відсікання труби) [16].

Туботомія проводиться пацієнткам, які у майбутньому планують народити дитину. Але можливість методу визначається станом самої маткової труби: якщо є будь-які структурні зміни, зберігати трубу недоцільно. Після процедури маткова труба піддається обов'язковій коагуляції.

Тубектомія виконується при незворотних змінах у матковій трубі, наявності спайок у малому тазі, а також у тому випадку, якщо раніше на «вагітній» трубі вже проводили туботомію. Під час проведення операції плідне яйце видаляють разом із посіченою матковою трубою. Проведення лапароскопії дозволяє уникнути післяопераційних рубців і супроводжується незначною втратою крові.

В особливо тяжких випадках, у разі значної крововтрати, яка небезпечна для життя, пацієнткам призначають лапаротомію [11]. Під загальним наркозом виконується розтин черевної стінки, і через отвір хірург виводить назовні матку з ураженою трубою та яєчником. На обидва кінці труби накладають затискачі, у цих місцях трубу перетинають і перев'язують. Широку ділянку матки, прилеглу до труби, прошивають, а саму трубу видаляють [16].

Як свідчить статистика, порівняно з класичною хірургічною операцією відсоток ускладнень під час лапароскопії значно нижчий [21–23]. Однак можливі все-таки пошкодження внутрішніх органів і кровоносних судин із подальшою більш-менш значною кровотечею, виникнення запальних процесів і кишкова непрохідність у післяопераційний період. Ці ускладнення фіксують за наявності масивного спайкового процесу у черевній порожнині і малому тазі. Украї рідко трапляється таке ускладнення, як підшкірна емфізема – вихід вуглекислого газу у підшкірну клітковину, що зазвичай усувається під час проведення операції.

Якщо точне встановлення діагнозу неможливе за наявності слабких клінічних проявів захворювання і відсутності ясної картини при УЗД, пацієнтці рекомендовано стаціонарне спостереження з контролем рівня ХГЧ. У разі погіршення стану і невідповідності рівня ХГЧ нормальній вагітності рекомендується проведення лапароскопії для встановлення точного діагнозу і призначення подальшої терапії.

Рання діагностика дозволяє уникнути багатьох ускладнень ПМВ та віддалених наслідків, наприклад, рецидиву позаматкової вагітності у матковій трубі, яку раніше піддавали туботомії, чи безплідності. Відсутність інтраопераційних і післяопераційних ускладнень залежить від професіоналізму хірургів і укомплектованості операційної апаратурою та інструментарієм.

Метою реабілітації після ПМВ є відновлення репродуктивного здоров'я жінки після операції, що передбачає попередження спайок, відновлення гормонального балансу, забезпечення надійної контрацепції, фізіотерапію.

Протягом усього реабілітаційного періоду жінка повинна не забувати про необхідний рівень контрацепції, тривалість якої визначається у кожному конкретному випадку індивідуально, залежно від стану органів репродуктивної системи і віку пацієнтки. Як правило, вживання гормональних контрацептивів не перевищує шести місяців, за цей час організм встигає відновитися, що дозволяє уникнути повторних рецидивів захворювання.

Щоб оцінити стан маткових труб і органів малого таза і говорити про можливість наступної вагітності, після курсу реабілітації жінці необхідно провести діагностичну лапароскопію [19]. Якщо в процесі діагностики ніяких патологічних змін не виявлено, то пацієнтці дозволяється зачаття вже у наступному менструальному циклі.

Запобігти ПМВ неможливо, але можна зменшити певні фактори ризику. Наприклад, обмежити число статевих партнерів і використовувати презервативи при статевому акті. Це дозволить уникнути інфекцій, які передаються статевим шляхом, та інфекційно-запальних захворювань репродуктивних органів, що супроводжуються запаленням і є однією з основних причин ПМВ, оскільки призводять до пошкодження маткових труб. Тому до планування вагітності необхідно провести обстеження на наявність патогенних вірусів як жінці, так і її статевому партнеру, а за їхнього виявлення – провести відповідне лікування.

Якщо раніше у жінки була ПМВ, перед плануванням нової необхідно проконсультуватися з лікарем про можливість зачаття. Аналізи крові й ультразвукове дослідження на ранніх термінах дозволять визначити можливу ПМВ або отримати підтвердження того, що вагітність розвивається нормально.

Щоб зменшити ризик ПМВ, необхідно відмовитися від абортів. При небажаній вагітності вишкрібання має проводитися не пізніше 6–12 тиж виключно у медичному центрі і тільки досвідченим фахівцем. Подальше лікування і реабілітація при цьому вкрай важливі заходи.

Іншим досить частим із невідкладних станів у гінекологічній практиці, який потребує термінового хірургічного втручання, є апоплексія яєчника – раптовий крововилив у

тканину яєчника, що супроводжується порушенням цілісності його тканини, а у деяких випадках ускладнюється кровотечею у черевну порожнину та гемоперитонеумом [16]. Протягом менструального циклу формуються умови, сприятливі для виникнення апоплексії: запальні процеси органів малого таза, склеротичні зміни в тканинах яєчників і судин, варикозне розширення вен яєчників, застійні процеси у малому тазі, фізичні навантаження в середині менструального циклу. Найбільшу небезпеку у разі виникнення апоплексії яєчників має внутрішньочеревна кровотеча, яка може бути масивною і призвести до розвитку геморагічного шоку [9].

Багато дослідників свідчать про те, що морфологічним субстратом апоплексії яєчника у більшості випадків є кісти жовтого тіла (60,0–82,1%) та жовті тіла (14,2–25,6%). Значно рідше інтраабдомінальний крововилив провокується розривом стінки фолікулярної (14,0–17,9%) та ендометріодної (2,0–4,5%) кісти яєчника [11, 24, 25]. Передменструальна гіперемія яєчника, значна васкуляризація ламких тканин жовтого тіла спричиняють гематоми яєчника, у разі розриву яких виникає внутрішньочеревна кровотеча. Розрив жовтого тіла може відбуватись як при матковій, так і при позаматковій вагітності [20].

Проблема апоплексії яєчника зберігає свою актуальність до сьогодні у зв'язку зі зниженням вікового цензу захворювання і невпинної тенденції росту частоти цієї патології [26]. Захворювання може мати тяжкий перебіг і навіть стати загрозою для життя, що у 40% хворих потребує екстреного хірургічного втручання [20].

Діагностичні помилки при цій патології пов'язані з тим, що клініка захворювання не має характерної картини і розвивається за типом інших гострих захворювань черевної порожнини, головним чином запальних процесів придатків матки, ПМВ, апендициту. Така ситуація вимагає необхідності ранньої і швидкої діагностики апоплексії яєчника та вдосконалення методів лікування. Через це найбільшу інформаційну цінність набуває лапароскопія. У сумнівних випадках, за неясного діагнозу або стертої клінічної картини сучасне застосування цього методу безсумнівно скорочує час диференціальної діагностики, дозволяє не тільки візуально оцінити «ситуацію» у черевній порожнині, але й обрати адекватний метод лікування.

Діагностична лапароскопія є заключним етапом у диференціальній діагностиці гострих захворювань черевної порожнини, що дозволяє не тільки виконувати остаточну діагностику апоплексії яєчника, а й проводити лікувальні маніпуляції – евакуацію крові з черевної порожнини, гемостаз за тривалої кровотечі з яєчника, резекцію яєчника або видалення придатків матки [27].

Суттєвим актуальним питанням залишається рецидив апоплексії яєчників і профілактика даного синдрому. Маючи великий арсенал засобів лікування цього захворювання, гінеколог стоїть перед вибором: який з них найбільш раціональний для кожного конкретного випадку. І хоча застосування лапароскопії в гінекологічній практиці збільшує ефективність діагностики і лікування, але загального погляду щодо тактики при вираженому крововиливі у черевну порожнину та методів профілактики рецидиву сьогодні не існує. У 60% хворих спостерігається рецидивний перебіг захворювання, при цьому розвиток больової або геморагічної форми не пов'язаний з характером раніше перенесеної апоплексії яєчника [13, 28, 29].

Проспективне спостереження за хворими після апоплексії яєчника з обстеженням за тестами функціональної гормональної діагностики і динамічним УЗД виявило високу частоту ановуляторних циклів з розвитком фолікулярних кіст (36%) або лютеїнізованих неовульованих фолікулів (47%) і на цьому фоні – рецидивів апоплексії [30].

Профілактика апоплексії яєчників має двобічну спрямованість: з одного боку, доцільне застосування негормональних і гормональних методів лікування для відновлення овуляторних циклів, з іншого – при незацікавленості пацієнтки у настанні вагітності – довготривале (до 6–9 міс) гальмування овуляції із застосуванням оральних контрацептивів. Вибір методу терапії визначається характером репродуктивної функції і видом контрацепції [31].

За останнє десятиліття зросла частота пухлин і пухлиноподібних утворень яєчників: з 6–11% до 19–25% від кількості усіх новоутворень статевих органів [28]. Більша частина виявленої оваріальної патології (58,8%) припадає на пухлиноподібні процеси, а справжні пухлини становлять 39,1%. За окремими гістотипами пухлиноподібних утворень яєчників найчастіше діагностують фолікулярні кісти яєчників (від 40 до 70% усіх кістозних утворень яєчників), на кісти жовтого тіла припадає 2–20%, ендометріоми становлять 5–12% [13, 29]. Отже, у кожної жінки з пухлиноподібними утвореннями яєчників існує ризик виникнення інтраоваріальної кровотечі, пов'язаної з персистенцією доброякісних кістозних утворень, з ускладненням – внутрішньочеревною кровотечею, та розвитком гемоперитонеуму [32].

Розрив кісти яєчника – це грізне ускладнення, що супроводжується сильним болем, нерідко – втратою свідомості і лихоманкою. Такий стан вимагає екстреної допомоги в умовах стаціонару, без оперативного втручання воно може призвести до розвитку перитоніту. Чим раніше буде надана допомога, тим вище ймовірність уникнути небажаних наслідків для здоров'я і зберегти фертильність.

Перекрут ніжки пухлини яєчника становить до 20% всіх причин «гострого живота» в гінекології. Частіше його виявляють місце при рухомих пухлинах придатків. Для запобігання розвитку розлитого перитоніту хворі з перекрутом ніжки пухлини яєчника потребують негайного оперативного лікування: проводиться аднексектомія [33]. Зволікання з оперативним втручанням може призвести до некрозу пухлини, інфікування, виникнення спайкового процесу і зрощення пухлини із сусідніми органами, що створить додаткові труднощі під час проведення операції. Об'єм операції залежить від виду пухлини яєчника: при доброякісній пухлині проводять видалення пухлини; за підозри на малігінізацію проводять екстирпацію матки з резекцією сальника.

Лейоміома матки займає 10–20% у структурі всієї гінекологічної патології. Частота захворювання на міому матки серед жінок репродуктивного віку після 30 років становить 20%. Значна варіабельність результатів хірургічного лікування міоми для настання вагітності, за даними різних авторів, коливається від 30% до 75%. Це підкреслює важливість вивчення питань раціонального використання різних видів хірургічних втручань [34–36].

Ендоскопічна хірургія займає домінуючу позицію у лікуванні хворих на міому матки. Порушення кровообігу в міоматозних вузлах при міомі може бути загрозливим для здоров'я і життя жінки, що частіше зумовлено механічними факторами – перекрутом ніжки субсерозно розташованої пухлини, здавлюванням пухлини, порушенням гемодинаміки у матці (зокрема під час вагітності). Тому некроз фіброматозного вузла потребує термінового хірургічного втручання, під час якого проводять надпівхвову ампутацію (зберігається шийка матки) або екстирпацію матки [22]. Вважається доцільним видалення матки з трубами, які можуть бути у подальшому джерелом інфікування. Міомектомія проводиться тільки при субсерозній локалізації вузла [30].

Гістероскопія – це огляд стінок порожнини матки за допомогою ендоскопа з метою діагностики та проведення лікувальних хірургічних втручань при різних видах внутрішньоматкової патології. В ургентному порядку гістероскопія може

проводитись при мено- чи метрорагіях, у тому числі після вагітності, за наявності субмукозної міоми або її некрозу [40].

Лапаротомічний (через розріз черевної порожнини) метод виконання екстирпації матки в сучасній гінекології застосовується все рідше, для нього існують особливі показання, коли неможливо провести малоінвазивну операцію. На сьогодні найбільш високотехнологічним методом є лапароскопічна гістеректомія – операція, для якої характерно забезпечення доступу в черевну порожнину через кілька невеликих проколів. У них вводять інструментарій й оптичну систему для контролю операції по відеомонітору [41].

На початку операції за допомогою лапароскопа проводиться огляд органів черевної порожнини (шлунок, печінка, петлі кишечника, очеревина, сальник), що дозволяє виявити супутні захворювання за їхньої наявності. Надалі проводять огляд органів малого таза і необхідні маніпуляції. Через розріз у верхній стінці піхви можливе вилучення органу цілком або після його попереднього шматування (за великих розмірів) [42].

Серед основних переваг лапароскопічної гістеректомії виділяють мінімальний косметичний дефект, низький рівень крововтрати, короткий період відновлення; додаткові переваги: десятикратне збільшення за допомогою оптичних інструментів, що дозволяє краще візуалізувати анатомію і, найважливіше, патологію органів малого таза і черевної порожнини. Цей метод забезпечує повний гемостаз, що мінімізує обсяг крововтрати і знижує ризик інфекційних ускладнень. Також при виконанні лапароскопічної гістеректомії є можливість отримати відеодокументацію. Але висока вартість необхідного обладнання призводить до збільшення вартості самої операції, що, за певних умов, можна вважати недоліком цього методу [43].

Післяопераційне ведення хворих ґрунтується на моніторингу серцево-судинної, дихальної, сечовивідної систем, лабораторних даних. Частота післяопераційних ускладнень зменшується при:

- повноцінному обстеженні,
- правильно встановленому діагнозу,
- обґрунтованому об'ємі оперативного втручання,
- точному оцінюванню загального стану хворої,
- адекватній передопераційній підготовці [44].

Часто серед запальних захворювань жіночих статевих органів симптоми «гострого живота» виникають внаслідок гнійного запалення придатків. Під час первинного запального процесу триває формування гнійника у придатках. Цьому сприяє особливість мікрофлори – збудник запального процесу, супутня генітальна та екстрагенітальна патологія, наявність у порожнині матки внутрішньоматкового контрацептиву, неповноцінне лікування. Але частіше гнійні ускладнення розвиваються при довготривалому рецидивному сальпінгофориті [16]. Збудниками аднекситу можуть бути:

- аероби – гонококи, стафілококи, протей, кишкова паличка, ентерококи;
- анаероби – пневмо-, стрептококи, бактероїди;
- хламідії;
- мікоплазми;
- уреаплазми.

Основний шлях інфікування – висхідний (статевий). Спочатку розвивається ендосальпінгіт, потім процес поширюється на підслизовий, м'язовий та серозні шари. У просвіті труби накопичується серозний ексудат. У разі адгезії кінцевих відділів виникає гідросальпінгс, при нагноєнні вмісту труби – піосальпінгс.

Яєчник втягується у запальний процес, як правило, вторинно. Після овуляції у жовтому тілі може сформуватись абсцес, при повному розплавленні тканини яєчника виникає піовар. Унаслідок деструкції тканин піовар поєднується з піосальпінгсом – і утворюється тубоваріальний абсцес [11].

З діагностичною метою проводять пункцію черевної порожнини через заднє склепіння піхви. Отриманий при цьому гній підтверджує наявність перфоративного піосальпінгсу чи піовару і є показанням для хірургічного лікування. Якщо пунктат не отримано – проводять прицільну пункцію тубоваріального утворення. Отримання гною підтверджує діагноз гнійного запалення придатків матки, але у зв'язку з обмеженістю процесу дає змогу у молодих жінок проводити консервативне лікування.

Додатковими методами дослідження, які використовуються для діагностики гнійних запальних захворювань придатків матки, є УЗД і лапароскопія [45]. Обов'язково проводять ідентифікацію і визначення чутливості до антибіотиків мікробного фактора, який став причиною гострого запального процесу. Бактеріологічно вивчаються виділення із піхви, каналу шийки матки, сечівника, пунктат із черевної порожнини, а в разі оперативного втручання – вміст гнійного вогнища.

У разі поширення запального процесу на всю очеревину розвивається перитоніт – тяжка хірургічна і гінекологічна патологія, яка характеризується ендогенною інтоксикацією внаслідок порушень мікроциркуляції, а за несвоєчасного та неповноцінного лікування, поліорганної недостатності – деструктивними змінами у нирках, печінці, тонкому кишечнику. Летальність від перитоніту становить 20–30%, а при найбільш тяжких формах досягає 45–50% [12, 16].

За статистикою перитоніт діагностують у 15–20% хворих з діагнозом «гострий живіт», а у 12–43% він є причиною виконання екстреного хірургічного втручання [46]. Висока летальність при хірургічній патології залежить від причини виникнення перитоніту, стадії процесу, поширення запалення у черевній порожнині, віку хворої та наявності й тяжкості супутньої патології. Передопераційну підготовку проводять протягом двох годин, що включає в себе промивання шлунку, інфузійну терапію з метою дезинтоксикації і стабілізації стану жінки; внутрішньовенне введення антибіотиків. Об'єм оперативного втручання залежить від конкретної ситуації. Обов'язковим є видалення гнійного вогнища і санація черевної порожнини.

Лікування хворих із гнійним процесом у черевній порожнині є складною проблемою, яка для успішного вирішення потребує швидких та рішучих дій. Ефективним є лише оперативне лікування з видаленням уражених придатків та наступним дренуванням черевної порожнини. Лапаротомію слід виконувати нижньосерединним розрізом, оскільки цей доступ дає можливість провести ревізію органів черевної порожнини та широке її дренування, а у разі необхідності – й перитонеальний діаліз.

Під час операції доцільно оглянути апендикс через часте його залучення до патологічного процесу, а у разі виявлення патологічних змін провести апендектомію [47]. Видалення гнійного вогнища завжди є технічно важким і вимагає обережності й ретельності, але видаляти гнійне утворення обов'язково треба, тому що дренування без видалення призводить до утворення гнійних фістул, які довго не загоюються.

Консервативне ведення таких хворих (антибіотики, загальнозміцнювальна терапія, холод на низ живота) може дати тимчасове поліпшення стану, але до видалення не приводить. Захворювання набуває хронічного рецидивного характеру із частими загостреннями [48]. Зрештою все одно доводиться вдаватись до оперативного втручання, проте перед операцією необхідно провести відповідну підготовку хворої з метою стимуляції імунної системи організму, детоксикації.

Промивання черевної порожнини – невід'ємна частина всіх ендоскопічних операцій [16]. Ця маніпуляція забезпечує профілактику виникнення післяопераційних спайок, а також усуває токсичний ефект від крові, що витікає з ушкоджених тканин. Промивання органів малого таза здійснюють стерильним фізіологічним розчином у процесі оперативного

втручання для поліпшення умов операції, видалення згустків крові, вмісту кістозних новоутворень. Після закінчення операції ця процедура є обов'язковою і складається з повторних етапів промивання поверхні органів невеликим об'ємом рідини з наступним її відсмоктуванням.

Ведення післяопераційного періоду після лапароскопічного втручання спрямоване на профілактику та своєчасне виявлення можливих ускладнень [12, 14, 16, 44]. Профілактика ускладнень включає [15]:

- ретельний відбір хворих для дослідження;
- відповідну кваліфікацію хірурга-ендоскопіста;
- критичне оцінювання можливостей лапароскопічного доступу;
- повноцінну візуалізацію об'єкта операції;
- наявність повноцінного та належного ендохірургічного інструментарію;
- адекватне анестезіологічне забезпечення;
- диференційований підхід до методів гемостазу;
- лапаротомію – за наявності технічних труднощів та інтраопераційних ускладнень.

Усі лікувальні заходи у післяопераційний період повинні бути спрямовані на боротьбу з інфекцією, корекцію патологічних змін, пов'язаних з основним захворюванням, підтримку функції основних систем організму.

У сучасному світі, в умовах стрімкого темпу науково-технічного прогресу лапароскопічні методи в гінекології використовують дуже широко: близько 95% гінекологічних операцій виконують за допомогою лапароскопії, адже це більш інформативне дослідження, яке дозволяє вирішити діагностичні сумніви при гострій абдомінальній патології і скоротити частку невинуватених лапаротомій, що важливо у хворих з високим операційним ризиком [48, 49].

Але й до сьогодні тривають дебати щодо кращого способу виконання оперативного втручання при більшості гострих хірургічних захворювань у гінекології. При цьому наводяться такі аргументи: час оперативного втручання, косметичний

ефект, вартість, післяопераційна реабілітація, час відновлення працездатності тощо [50]. Із впровадженням відеолапароскопічної техніки можливості ендоскопічного лікування значно розширилися, що підтверджується цілою низкою переваг лапароскопічних методів лікування порівняно з класичними:

- хороша візуалізація при кратності збільшення;
- кращий доступ до таза і верхньої черевної порожнини;
- можливість здійснювати прицільний гемостаз;
- невеликий розріз черевної стінки;
- короткий термін госпіталізації;
- швидке одужування;
- низький рівень ускладнень у післяопераційний період.

Але є й певні недоліки:

- тривале навчання спеціаліста;
- тривалий час операції;
- висока вартість;
- складне видалення великого субстрату;
- певні протипоказання (при судинних або легневих пошкодженнях);
- можливі ускладнення (пошкодження сечового міхура, сечовода, великих судин, кишечника).

Отже, для поліпшення якості хірургічної допомоги хворим з гострими захворюваннями і пошкодженнями внутрішніх органів необхідна чітка організація невідкладної медичної допомоги, що забезпечує своєчасну їхню госпіталізацію, всебічне обстеження в стаціонарі з розумним використанням всіх сучасних методів діагностики, ефективна передопераційна підготовка, раціональна хірургічна тактика та інтенсивна терапія у післяопераційний період.

Способи обстеження та об'єм лікувальних заходів залежать від характеру захворювання або травми, можливостей лікувальної установи, у якій надається хірургічна допомога, і найважливіше – від професіоналізму і багатопрофільності лікарів. Адже ургентна хірургія – як передній фронт на полі битви, і кожне врятоване життя – це привід для професійної гордості!

Сведения об авторах

Бойко Владимир Иванович – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета МОН Украины, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 3; тел.: (0542) 33-03-25

Терехов Владимир Андреевич – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета МОН Украины, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 3; тел.: (0542) 33-03-25

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шафранський ВВ, Слабкий ГО, Качала ЛО. 2016. Основи Європейської політики і стратегія для XXI століття: стратегічне керівництво в інтересах здоров'я. Економіка і право охорони здоров'я. 2(4):72-5.
2. Слабкий ГО. 2016. Система громадського здоров'я: бачення Всесвітньої організації охорони здоров'я. Журнал заступника головного лікаря. 5(16):51-61.
3. Веропотвелян ПН. 2017. Репродуктивне здоров'я жінки – одна із важливіших проблем державства. Медичні аспекти здоров'я жінки. 3:34-46.
4. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України за 2017 рік // МОЗ України. ДУ УІСД МОЗ України. – К.: МВЦ Медінформ, 2018. – 458 с.
5. Стенупко ТГ, Семігіна ТВ, Барська ЮГ та ін. [укладачі]. Індекс здоров'я. Україна-2018: Результати загальнонаціонального дослідження. – К., 2018. – 175 с.
6. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2017 році. Статистичний збірник // Державна служба статистики України. – К., 109. – 2018 с.
7. Роган ІМ, Керецман АО, Гаджера ІІ. 2019. Огляд динаміки демографічної ситуації в Україні та її регіонах на фоні країн ЄС та світу: проблеми та перспективи. Проблеми клінічної педіатрії. 2(44):49-56.
8. Статистика Населення України за 2018 рік. Демографічний щорічник. 2019. Державна служба статистики України. 188 с. [інтернет] http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2019/zb_ukr_2018.pdf
9. Howard JW, Jones HW, Wentz AC, Burnett LS. 2017. Novak's textbook of gynecology. Baltimore: Williams & Wilkins. 919.
10. Фомін ПД, Усенко ОЮ, Березницький ЯС [редактори]. Невідкладна хірургія органів черевної порожнини (стандарти організації та професійно орієнтовані алгоритми надання медичної допомоги). – К.: Бібліотека Здоров'я України, 2018. – 354 с.
11. Краснополський ВІ, Буянова СН, Щукина НА, Попов АА. Оперативная гинекология. – М.: МЕДпресс-информ., 2017. – 320 с.
12. Зозуля ІС. Медицина невідкладних станів: швидка і невідкладна медична допомога. – К.: ВСВ Медицина, 2012. – 728 с.
13. Fan SX, Wang FM, Lin LS, Song YF. 2017. Re-treatments of recurrence after pelvic floor repair surgery. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 52(6):374-8.
14. Вдовиченко ЮП, Горбунова ОВ, Волошин АА. 2015. Комплексная предоперационная подготовка и послеоперационная профилактика при лапароскопических операциях в гинекологии.. Здоровье женщины. 4(24):157-8.
15. Кондратюк ВК. 2015. Инструментальные методы исследования в гинекологии. Медицинские аспекты здоровья женщины. 4(90):10-19.
16. Парашук ЮС, Грищенко МГ, Парашук ВЮ, Сафонова РА. Оперативная гинекология: навч. посібник. – Харків: ХНМУ, 2017. – 132 с.
17. Frejka T, Gietel-Basten S. 2016. Fertility and Family Policies in Central and Eastern Europe after 1990. Comparative Population Studies. 41:3-56.
18. Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report. 2017. WHO and the International Bank for Reconstruction and Development, 88.
19. Данкович НА, Воробей-Виховська ВН. 2013. Причины и формы бе-

- сплодия. Современные возможности диагностики и лечения. Здоровье женщины. 3:192-7.
20. Rana P, Kazmi I, Singh R et al. 2013. Ectopic pregnancy: a review. Arch. Gynecol. Obstet. 288(4):747-57.
21. Ridgeway BM, Cadish L. 2017. Hysteropexy: Evidence and Insights. Clin Obstet Gynecol. 60(2):312-23.
22. Bullett C, De Ziegler D, Polli V. 2017. The role of leiomyomas in infertility. J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. 6(4):441-5.
23. Daraiv E, Echaud H, Benifla JL et al. 2015. Fertility after laparoscopic myomectomy: Preliminary results. Hum. Reprod. 12:1931-4.
24. Zafrafas M, Grimbizis G, Timologou A, Tarlatzis BC. 2014. Endometriosis and ovarian cancer risk: a systematic review of epidemiological studies. Front. Surg. 1:14-20.
25. Ішчак ОМ. 2018. Вплив різних варіантів оперативного лікування апоплексії яєчника на стан оваріального резерву. Здоров'я жінки. 4(130):75-7.
26. Ішчак ОМ, Вдовиченко ЮП. 2018. Вплив апоплексії яєчника на репродуктивне здоров'я жінок. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2:48-51. [інтернет] <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.2.9215>
27. Маркін ЛБ, Мартин Ю. Лапароскопічні втручання в гінекологічній практиці. – Дрогобич: Посвіт, 2014. – 220 с.
28. Суханова АА, Єгоров МЮ. 2016. Сучасні принципи лікування доброякісних і пограничних пухлин яєчників та можливості профілактики їхніх рецидивів (Огляд літератури). 4(110):56-60.
29. Fortner RT, Ose J, Merritt MA et al. 2015. Reproductive and hormone-related risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic pathways, invasiveness and histologic subtypes: Results from the EPIC cohort. Int J Cancer. 137(5):1196-208.
30. Darai E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S et al. 2013. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. Hum Reprod Update. 19(2):151-66.
31. Ішчак ОМ. 2017. Наукове обґрунтування реабілітаційної терапії після апоплексії яєчника. Здоров'я жінки. 10(126):119-21.
32. Романова ФА, Пісоцька ЛА, Дзяк ГВ та ін. Невідкладні стани при анемічному та геморагічному синдромах: Навчальний посібник. Дніпропетровськ, 2012. – 134 с.
33. Олаф Истре. Мини-инвазивная гинекологическая хирургия [пер. с англ. под общ. ред. Радзинского ВЕ, Духина АО]. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2017. – 288 с.
34. Miller CE. 2015. Myomectomy. Comparison of open and laparoscopic techniques. Obstet Gynecol Clin North Am. 27(2):407-20.
35. Доброхотова ЮЗ, Ибрагимова ДМ, Сапрыкина ЛВ. Миома матки. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2018. – 96 с.
36. Milani R, Frigerio M, Spelzini F, Manodoro S. 2017. Transvaginal uterosacral ligament hysteropexy: a video tutorial. Int Urogynecol J. 28(5):789-91.
37. Мініна ОЮ. 2017. Сучасні ендоскопічні технології у діагностиці та лікуванні поєднаної патології матки у жінок старшого віку. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шуплика. Київ. 28(2):74-9.
38. Поліщук ТП. 2017. Поєднання міоми матки та аденоміозу: тактика хірургічного лікування. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шуплика. Київ. 28(1):173-8.
39. Вдовиченко ЮП, Гнип ІП, Воробій ВД. 2015. Оптимізація діагностики й ендоскопічного лікування аденоміозу і порушень репродуктивної функції. Здоров'я жінки. 6(102):149-50.
40. Голяновський ОВ, Будченко МА. 2017. Оптимізація техніки виконання консервативної міомектомії у жінок репродуктивного віку. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Рівне: ПП Естеро. 2(40):75-80.
41. Tatum JM, Samakar K, Bowdish ME, Mack WJ et al. 2018. Videosophagography versus Endoscopy for Prediction of Intraoperative Hiatal Hernia Size. Am Surg. 84(3):387-91.
42. Yilmaz EM, Soyder A, Aksu M, Bozdağ AD et al. 2017. Contribution of an educational video to surgical education in laparoscopic appendectomy. Turk J Surg. 33(4):237-42.
43. Громова АМ, Мартиненко ВБ, Тарасенко КВ., Нестеренко ЛА. 2017. Діагностика та оперативна лапароскопія в гінекології. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Рівне: ПП Естеро. 2(40):109-12.
44. Гаврилюк ГМ, Макачук ОМ. 2016. Постгістеректомічні порушення, їхня діагностика та профілактика. Здоров'я жінки. 7(113):52-4.
45. Гаспаров АС, Хачатрян АК. Интраоперационная и лапароскопическая эхография в репродуктивной гинекологии: практическое пособие. – М.: МИА, 2013. – 72 с.
46. Бицадзе ВО, Макацария АД, Стрижакова АН и др. Жизнеугрожающие состояния в акушерстве и перинатологии. М.: Мединформгентство, 2019. – 672 с.
47. Геник НІ, Ласитчук ОМ, Пахаренко ЛВ та ін. 2016. Профілактика післяопераційних гнійно-запальних ускладнень у гінекології. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2:54-6.
48. Jacobsen LJ. 2017. Results of conventional and hysteroscopic surgery. Human Reproduction. 12:1376-81.
49. Юзько ОМ, Юзько ТА. 2015. Лапароскопія в діагностиці та лікуванні жіночої безплідності. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2:35-6.
50. Зогуля ІС, Боброва ВІ, Рошнін ГТ та ін. Медицина невідкладних станів: екстрена (швидка) медична допомога: підручник. 3-є вид., перер. і доп. – К.: ВСВ Медицина, 2017. – 960 с.

Статья поступила в редакцию 03.03.2020

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



Ефективність діагностики і лікування преінвазивного та мікроінвазивного сквамозоклітинного раку шийки матки

М.М. Мельник¹, С.В. Неспрядько², І.В. Гончарук², М.В. Марченко¹

¹Київський обласний онкологічний диспансер

²Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

Мета дослідження: аналіз ефективності діагностики та лікування хворих на ранній рак шийки матки.

Матеріали та методи. Проаналізовано дані 107 жінок, хворих на CIN III, cancer in situ, які знаходились на лікуванні у Київському обласному онкологічному диспансері та Національному інституті раку МОЗ України з 2010 до 2015 року, віком від 20 до 52 років, – історії хвороби, амбулаторні картки, гістологічні препарати.

Результати. Відсоток діагностованих рецидивів CIN III, cancer in situ становив 4,57%, неінвазивних та інвазивних форм – 0,94%.

Заключення. При встановленні діагнозу CIN II і CIN III рекомендовано проводити лікування шляхом діатермоконізації та динамічної диспансеризації, застосовуючи комплексну програму (кольпоскопія, цитологія, онкомаркер SCC, виявлення інфікування HPV 16,18).

За наявності у краї резекції елементів пухлини після розширеної діатермоконізації, при формах cancer in situ, множинних експансивних вогнищах у залозах шийки матки, реалізованій репродуктивній функції, супутніх захворюваннях (вузлова лейоміома тіла матки і т.д.) слід рекомендувати гістероскопічну радикальну трахелектомію.

Перспективним є прийняття «принципу продовження спостереження» та скринінгове виявлення інфікування HPV 16,18 при CIN I, CIN II.

Ключові слова: рак шийки матки, cancer in situ, CIN I–III, діагностика, лікування, конізація.

Efficiency of diagnosis and treatment non-invasive and microinvasive squamous cell cervical cancer

М.М. Melnyk, S.V. Nespradko, I.V. Goncharuk, M.V. Marchenko

The objective: analyse the effectiveness of diagnosis and treatment for early cervical cancer.

Materials and methods. Analysed 107 cases of women's disease on CIN III, cancer in situ, they were on treatment in National cancer institute and Kyiv district cancer dispensary from 2010 till 2015 years.

Results. Diagnosed percent relapse CIN III, cancer in situ contain 4,57% uninvase and invasive form – 0,94%.

Conclusion. According diagnostic CIN II and CIN III is recommended to do treatment conization and dynamic dispensary observation. Are making complex program of infection HPV16, 18.

In appering of margins resection some elements of tumor after wider conization by forms of cancer in situ. Many of expansive burns in cervical glands, in making of reproductive function, going disease (nodul leiomyoma of corpus uteri etc).

In perspective is accept the notion of looking after and screening research of considering infection HPV16, 18 on CIN I, CIN II.

Key words: cervical cancer, cancer in situ, CIN I–III, diagnostic, treatment, conization.

Эффективность диагностики и лечения преинвазивного и микроинвазивного сквамозоклеточного рака шейки матки

Н.Н. Мельник, С.В. Неспрядько, И.В. Гончарук, Н.В. Марченко

Цель исследования: анализ эффективности диагностики и лечения больных с ранним раком шейки матки.

Материалы и методы. Проанализированы данные 107 женщин, больных CIN III, cancer in situ, которые находились на лечении в Киевском областном онкологическом диспансере и Национальном институте рака МЗ Украины с 2010 по 2015 год, в возрасте от 20 до 52 лет, – истории болезни, амбулаторные карточки, гистологические препараты.

Результаты. Процент диагностированных рецидивов CIN III, cancer in situ составил 4,57%, неинвазивных и инвазивных форм – 0,94%.

Заключение. При выявлении CIN II и CIN III рекомендовано проводить лечение путем диатермоконизации и динамическую диспансеризацию, применяя комплексную программу (кольпоскопия, цитология, онкомаркер SCC, выявление инфицирования HPV 16,18).

При наличии в крае резекции элементов опухоли после расширенной диатермоконизации, при формах cancer in situ, множественных экспансивных очагах в железах шейки матки, реализованной репродуктивной функции, сопутствующих заболеваниях (узловая лейомиома тела матки и т.д.) следует рекомендовать гистероскопическую радикальную трахелектомію.

Перспективным является принятие «принципа продолжения наблюдения» и скрининговое выявление инфицирования HPV 16,18 при CIN I, CIN II.

Ключевые слова: рак шейки матки, cancer in situ, CIN I–III, диагностика, лечение, конизация.

Збільшення кількості хворих на рак шийки матки (РШМ) у структурі злоякісних новоутворень у жінок відзначено за останні десятиліття у більшості країн світу, включаючи Україну, де в структурі онкозахворювань у жінок РШМ посідає четверте місце, а у віковому діапазоні 30–54 років – друге місце після раку грудної залози. Збіль-

шується кількість випадків РШМ у жінок фертильного віку – до 35 років [1, 46].

Складність щодо класифікації цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (замінено старий термін дисплазії) існує і до сьогодні. Загально визнано, що внутрішньоепітеліальний рак і мікроінвазивний РШМ представляють послідовні

стадії пухлинної трансформації. Морфологічно ознаки відрізняються, хоча загальні риси мають спільні, що дає змогу об'єднати їх в одну групу і відповідно до них проводити органозберігальне лікування. Доцільність його проведення обґрунтована за наявності:

- уражених регіонарних лімфатичних вузлів,
- розташування вогнища пухлини на стику епітелію (зона трансформації),
- відсутності ураження верхньої третини каналу шийки матки.

При преінвазивному раку лімфатичні вузли не уражені, а при мікроінвазивному – глибина інвазії 3 мм – частота ураження не перевищує 1,2% випадків. Мінімальна потенція до метастазування при преінвазивному і мікроінвазивному раку зумовлена особливими взаєминами організму і пухлини, що стримують інвазивний ріст [2, 3, 6, 8, 13, 18, 19, 22, 40].

У 1991 році Національним інститутом раку (США) розроблена система Bethesda, у якій виділено наступні патологічні зміни епітелію шийки матки [9, 11, 14, 27]:

1) ASCUS (atypical squamous cell carcinoma of undertermined significance) – атипові клітини сквамозного епітелію невизначеного походження.

2) LSIL (low-grade intraepithelial lesion) – ураження легкого ступеня, або CIN I.

3) HSIL (High-grade intraepithelial lesion) – ураження епітелію важкого ступеня, яке поєднує цервікальну інтраепітеліальну неоплазію середнього ступеня, важкого ступеня та внутрішньоепітеліальний рак (CIN II, CIN III, carcinoma in situ).

4) Сквामозоклітинний рак.

Преклінічні форми:

- внутрішньоепітеліальна карцинома (карцинома in situ);
- рак із початковою інвазією;
- мікрокарцинома.

Дуже важко розмежувати тяжку цервікальну неоплазію (CIN III) та «рак на місці», при яких наявні порушення стратифікації всіх шарів, гіперхромія (зміна ядерно-цитоплазматичного співвідношення), відсутнє вrostання у строму і м'язовий шар без прориву базальної мембрани. Прогностично важливим є виключення мікроінвазії при преінвазивному раку на місці (cancer in situ) у випадках із множинними ектопічними вогнищами у цервікальних залозах та експансивним ростом в них. Найчастіше вогнища CIN III, cancer in situ локалізуються у зоні стику цервікального та сквамозного епітелію. Мікроін-

вазивний рак, за якого відбувається інвазія до 3 мм у м'язовий шар, класифікують як Ia стадію. При даній стадії можна проводити просту гістеректомію без лімфаденектомії, і п'ятилітнє виживання сягає майже 100% [23, 24, 26, 28, 29, 31, 40].

Тому важливим є виявлення РШМ на ранній стадії з допомогою цитологічного методу (Папентгейма, Папаніколау), особливо отримання інформативних мазків із зони трансформації на наявність двох типів сквамозного покривного епітелію і залозистого циліндричного епітелію [4, 17, 20]. Після цього слід проводити прицільну біопсію із застосуванням класичного гістологічного методу (гематоксилін-еозин) для встановлення кінцевого морфологічного діагнозу і проведення органозберігального лікування, а саме:

- конусоподібної електроексцизії,
- ампутації скальпелем,
- кріодеструкції,
- лазерної деструкції,
- лазерної конусоподібної ексцизії,
- кріодеструкції,
- ультразвукової ампутації шийки матки.

Під час подальшого цитологічного контролю важливо не пропустити рецидиву захворювання або метастазування пухлинного процесу у регіонарні лімфатичні вузли із паралельним визначенням рівня онкомаркера SCC [21, 41, 42].

Мета дослідження: аналіз ефективності діагностики та лікування хворих на ранній рак шийки матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проаналізовано дані 107 жінок, хворих на CIN III, cancer in situ, які знаходились на лікуванні у Київському обласному онкологічному диспансері та Національному інституті раку МОЗ України з 2010 по 2015 рік, віком від 20 до 52 років.

Тяжка цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN III)	Сквामозоклітинна карцинома «на місці»
43	64

Найбільша кількість випадків діагностована у віковому діапазоні 30-40 років – 48. Усі вони асоційовані із папіломавірусною інфекцією онкогенними субтипами HPV 16 та 18. У 76% жінок попередньо діагностовано за допомогою цито-



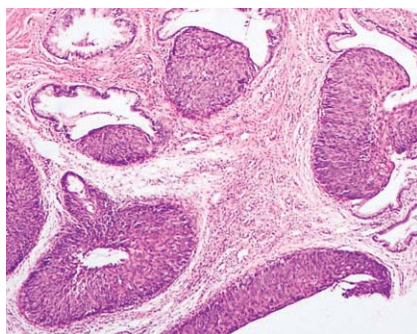
Мал.1. Атипова мозаїка



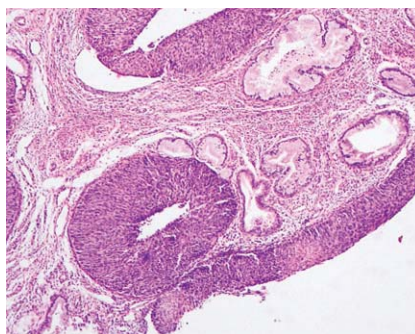
Мал.2. Мікрорак правої комісури шийкового отвору



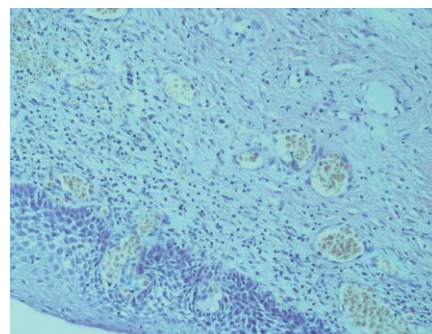
Мал.3. Рак шийки матки



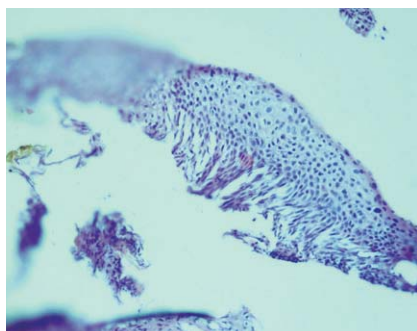
Мал.4. Множинні вогнища cancer in situ в цервікальних залозах (експансивний ріст)



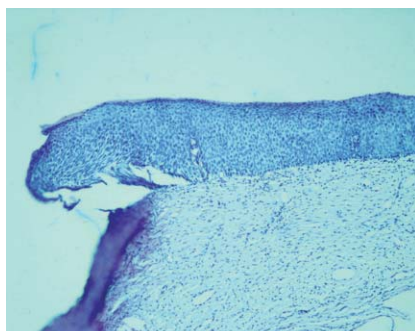
Мал.5. Cancer in situ на поверхні та в цервікальних залозах



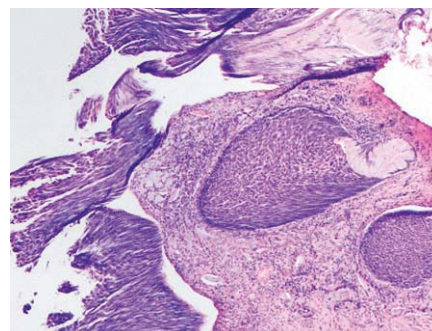
Мал.6. Сквामозний епітелій – CIN I з ангіоматозом



Мал.7 Сквामозний епітелій - CIN2



Мал.8. У зоні трансформації – переходу явища CINIII



Мал.9. Мікроінвазивна карцинома із cancer in situ

логічного методу (Папаніколау, Папенгейма) CIN I, CIN II (тривалий перебіг без ефекту лікування), CIN III у подальшому верифіковано гістологічним методом; у 24% випадків – за допомогою кольпоскопії із прицільною біопсією.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічні симптоми зазначених захворювань були замасковані переважно явищами хронічного ендцервіциту, і тільки 5% жінок скаржились на контактні статеві кровотечі.

Під час кольпоскопії (ендоскопічним методом) у хворих виявляли поліморфізм епітеліальних і судинних утворень, які мали різну форму, розміри і висоту епітеліальних комплексів, будову сполучно-тканинних і судинних компонентів. Відзначали специфічний колір покривного епітелію – молочно-білий із сірим та жовтуватими відтінками або скляною прозорістю (мал. 1). Під час кольпоцервікоскопії неможливо ідентифікувати базальну мембрану, тому розділити CIN III, cancer in situ і мікроінвазивну карциному неможливо (мал. 2, 3). Часто спостерігали посилення ексfolіації епітеліальних атипичних клітин, що призводило до істинної ерозії у поєднанні із ділянками поліморфізму.

Хворим проводили діатермоконізацію (ексцизію), об'єм визначали у кожному випадку індивідуально. У 5 (4,57%) хворих було виявлено рецидиви: в одному випадку через 6 міс, у двох – через рік та ще у двох випадках – через два роки. Під час ретроспективного морфологічного аналізу у 3 випадках рецидивів при повторному перегляді гістопрепаратів виявлено множинні вогнища експансивного росту у строму та залози шийки матки (мал. 4, 5), на світлооптичному рівні пошкодження «базальної мембрани» не визначали. В 1 (0,94%) хворій виявлено рецидив інвазивної карциноми.

За даними інших дослідників, рецидив cancer in situ становив 1,0% інвазивних карцином та неінвазивної карциноми – 4,0% – оцінювання проводили у 252 хворих, яким виконували конізацію [16, 21]. За даними японських дослідників, у

50% пацієнтів, у яких спочатку було діагностовано CIN I і CIN II (мал. 6, 7), фактично виявляли CIN III, мікроінвазивний, інвазивний рак у шийці матки (мал. 8, 9).

Позаяк приблизно дві третини випадків CIN I, як очікується, природним чином регресують [24], ці ураження зазвичай контролюють за допомогою повторної цитології, а іноді – і кольпоскопії, протягом 5 років або довше. Їх не лікують шляхом видалення або методом абляції, таким, як конізація. З іншого боку, при CIN II і CIN III наявна велика загроза розвитку РШМ, якщо їх не лікувати. Тому ці ураження лікують шляхом конізації з наступним проведенням кольпоскопії, біопсії і гістології.

Крім того, CIN III часто пропускають або неправильно діагностують – як CIN I або CIN II при первинній перевірці або процедурі скринінгу з використанням цитології та кольпоскопії через низьку чутливість і специфічність, недосконалість техніки, неправильного вибору місця біопсії або наявності множинних уражень з різними ступенями CIN [5, 16, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 44, 45]. У зв'язку з цим існують різні підходи у США і Японії, в результаті чого подальше спостереження CIN II і CIN III з послідовною цитологією та кольпоскопією у США менш поширено, за винятком вагітних і молодих жінок.

Існують також явні відмінності між Японією і США у лікуванні пацієнтів з РШМ [7, 10, 12, 15]. У Японії основним методом безперервного скринінгу РШМ є цитологія, кольпоскопія і гістологія як остаточне дослідження для виявлення CIN і запобігання ранньому інвазивному раку. Крім того, існують нові рекомендації щодо використання «принципу продовження спостереження» на підставі набору ВПЛ для CIN I і CIN II, як описано у Керівництві з гінекологічної практики у Японії 2017 року та переглянуто JSOG [34].

Оскільки тест на типізацію HPV для пацієнтів із CIN I і CIN II підлягає медичному страхуванню у Японії, більшість лікарів, як очікується, будуть використовувати даний додатковий тест в майбутньому. Аналогічно цей підхід можна рекомендувати для застосування в Україні.

ВИСНОВКИ

1) У даному дослідженні відсоток рецидиву CIN III, cancer in situ становив 4,57%, неінвазивних та інвазивних форм – 0,94%.

2) При діагностуванні CIN II і CIN III рекомендовано проводити лікування шляхом діатермоконізації та динамічну диспансеризацію, застосовуючи комплексну програму (кольпоскопія, цитологія, онкомаркер SCC, виявлення інфікування HPV 16,18).

3) За наявності у краї резекції елементів пухлини після розширеної діатермоконізації, при формах cancer in situ, множинних експансивних вогнищ у залозах шийки матки, реалізованій репродуктивній функції, супутніх захворюваннях (вузлова лейоміома тіла матки і т.д.) рекомендувати гістероскопічну радикальну трахелектомію.

4) Перспективним є прийняття «принципу продовження спостереження» та скринінгове дослідження виявлення інфікування HPV 16,18 при CIN I, CIN II.

Сведения об авторах

Мельник Николай Николаевич – Киевский областной онкологический диспансер, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (066) 952-96-41

Марченко Николай Васильевич – Киевский областной онкологический диспансер, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1

Неспрядко Сергей Валерьевич – Национальный институт рака МЗ Украины, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Гончарук Ирина Викторовна – Национальный институт рака МЗ Украины, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.І. та інші. РАК В УКРАЇНІ, 2016–2017// БЮЛЕТЕНЬ НАЦІОНАЛЬНОГО КАНЦЕР-РЕЄСТРУ УКРАЇНИ. – 2018. – Київ, № 19.
2. Ahlgren M., Ingemarsson I., Lindberg LG., Nordqvist RB. Conization as treatment of carcinoma in situ of the uterine cervix//Obstet Gynecol. – 1975. – Vol. 46 (2). – P. 135–139.
3. Anastasiadis P., von Ldinghausen M. Recurrent carcinoma in situ of the uterine cervix //Geburtshilfe Frauenheilkd. – 1979. – Vol. 39 (6). – P. 479–483.
4. Bar-Am A., Daniel Y., Ron IG, Niv J, et al. Combined colposcopy, loop conization, and laser vaporization reduces recurrent abnormal cytology and residual disease in cervical dysplasia//Gynecol. Oncol. – 2000. – Vol. 78. – P. 47–51.
5. Benedet JL., Boyes DA., Nichols TM., Millner A. The role of the colposcopy in the evaluation of abnormal vaginal vault smears // Gynecol Oncol. – 1977. – Vol. 5 (4). – P. 338–345.
6. Bjerre B., Eliasson G., Linell F., Soderberg H., Sjoberg NO. Conization as only treatment of carcinoma in situ of the uterine cervix // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1976. – Vol. 125. – P. 143–152.
7. Bruni L., Barrionuevo-Rosas L., Albero G., Serrano B., et al. Human papillomavirus and related diseases in Japan. Summary report 27 July 2017. Barcelona: ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 2017.
8. Burrows JT., Sengupta BS., Persaud V. Carcinoma-in-situ of the cervix treated with colposcopy guided epithelial conization. Report of a 4-7 year follow-up study //Int. J. Gynaecol. Obstet. – 1976 – Vol. 14 (3). – P. 273–279.
9. Chuang LT., Temin S., Camacho R., Due as-Gonzalez A., Feldman S., Gultekin M., et al. Management and care of women with invasive cervical cancer: American Society of Clinical Oncology resource-stratified clinical practice guideline//J. Glob. Oncol. – 2016. – Vol. 2. – P. 311–340.
10. Cox JT. Management of cervical intraepithelial neoplasia // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 857–9.
11. Darragh TM., Colgan TJ., Cox JT., Heller DS., et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology //Arch. Pathol. Lab. Med. – 2012. – Vol. 136. – P. 1266–1297.
12. Ebina Y., Yaegashi N., Katabuchi H., Nagase S., Udagawa Y., Hachisuga T., et al. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2011 for the treatment of uterine cervical cancer //Int. J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 20. – P. 240–8.
13. Fitzmaurice C., Allen C., Barber RM., Barregard L., Bhutta ZA., et al. Global Burden of Disease Cancer Collaboration Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015. A systematic analysis for the Global Burden of Disease study //JAMA Oncol. – 2017. – Vol. 3. – P. 524–548.
14. Holowaty P., Miller AB., Rohan T., To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix // J. Natl. Cancer Inst. – 1999. – Vol. 91. – P. 252–258.
15. Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Guideline for gynecologic practice in Japan. Tokyo: Japan Society of Obstetrics and Gynecology; 2017.
16. Jones HW 3rd, Buller RE. The treatment of cervical intraepithelial neoplasia by cone biopsy //Am. J. Obstet. Gynecol. – 1980. – Vol. 137 (8). – P. 882–886.
17. Kinney WK., Manos MM., Hurley LB., Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal papanicolaou diagnoses// Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 91. – P. 973–976.
18. Kolstad P., Klem V. Long-term followup of 1121 cases of carcinoma in situ //Obstet. Gynecol. – 1976. – Vol. 48. – P. 125–129.
19. Lapaquette TK., Dinh TV., Hannigan EV., Doherty MG., Yandell RB., Buchanan VS. Management of patients with positive margins after cervical conization // Obstet Gynecol. – 1993. – Vol. 82 (3). – P. 440–443.
20. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions //Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2005. – Vol. 19 (4). – P. 545–561.
21. Liukko P., Punnonen R., Grönroos M. Carcinoma in situ cervicis uteri: diagnosis, treatment and prognosis //Int. J. Gynaecol. Obstet. – 1978. – Vol. 15 (6). – P. 494–496.
22. McCredie MR., Sharples KJ., Paul C., Barayai J., et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study // Lancet Oncol. – 2008. – Vol. 9. – P. 425–434.
23. Melzer H., Schnabel K., Genau F., Wendel U. Carcinoma cervicis uteri stage O. Report on clinical experience//Zentralbl. Gynakol. – 1974. – Vol.96(26). – P.810-815.
24. Mikio M., Masae I., Hidetaka S., Haruko I., et al. The use of conization to identify and treat severe lesions among pre diagnosed CIN1 and 2 patients in Japan //J. Gynecol Oncol. – 2018. – Vol. 29 (4). – 46 p.
25. Mishra GA., Pimple SA., Shastri SS. An overview of prevention and early detection of cervical cancer // Indian J. Med. Paediatr. Oncol. – 2011. – Vol. 32. – P. 125–132.
26. Nasiell K., Roger V., Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up // Obstet. Gynecol. – 1986. – Vol. 67. – P. 665–669.
27. Nayar R., Wibur DC. The Bethesda System for reporting cervical cytology: a historical perspective //Acta Cytol. – 2017. – Vol. 61. – P. 359–372.
28. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review // Int. J. Gynecol. Pathol. – 1993. – Vol. 12. – P. 186–192.
29. Poulsen HE., Taylor CW., Sobin LH. Histological typing of female genital tract tumours. Geneva: World Health Organization; 1975.
30. Prendiville W., Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical precancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
31. Ricaud Rothiot L., Hernández Arvizu JE., Villalobos Román M. Intraepithelial neoplasia of the cervix//Gynecol. Obstet. Mex. – 1984. – Vol. 52 (332). – P. 285–303.
32. Rosa M., Mohammadi A. Cervical cytology and human papillomavirus testing in adolescent women: implications in management of a positive HPV test //Patholog. Res. Int. – 2014. – Vol. 165. – P. 690.
33. Santesso N., Mustafa RA., Wiercioch W., Kehar R., et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2016. – Vol. 132. – P. 266–271.
34. Sasaki Y., Iwanari O., Arakawa I., Moriya T., Mikami Y., Iihara K., et al. Cervical cancer screening with human papillomavirus DNA and cytology in Japan// Int. J. Gynecol Cancer – 2017. – Vol. 27. – P. 523–9.
35. Scheungraber C., Kleekamp N., Schneider A. Management of low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix //Br. J. Cancer – 2004. – Vol. 90. – P. 975–978.
36. Sideri M., Garutti P., Costa S., Cristiani P., Schincaglia P., Sassoli de Bianchi P., et al. Accuracy of colposcopically directed biopsy: results from an online quality assurance programme for colposcopy in a population-based cervical screening setting in Italy // BioMed. Res. Int. – 2015. – P. 614–635.
37. Souen JS., Carvalho JP., Flissi JR., Marques JA., Ades A., Pinotti JA. Treatment of carcinoma in situ of the cervix experience at the Faculty of Medicine, University of São Paulo //Rev. Paul. Med. – 1992. – Vol. 110 (6). – P. 276–279.
38. Sterrett GF., Alessandri LM., Pixley E., Kulski JK. Assessment of precancerous lesions of the uterine cervix for evidence of human papillomavirus infection. A histological and immunohistological study // Pathology. – 1987. – Vol. 19. – P. 84–90.
39. Talebian F., Shayan A., Krumholz BA., Palladino VS., Mann LI. Colposcopic evaluation of patients with abnormal cervical cytology // Obstet. Gynecol. – 1977. – Vol. 49 (6). – P. 670–667.
40. Tiltman A.J., FCPATH (SA) The pathology of cervical tumours //Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. -2005. – Vol. 19. – P. 485–500.
41. Tomao F., Maruccio M., Preti EP., Boveri A., Ricciardi E., Zanagnolo V., et al. Conization in early stage cervical cancer: pattern of recurrence in a 10-year single-institution experience//Int. J. Gynecol. Cancer. – 2017. – Vol. 27. – P. 1001–1008.
42. Ueda M., Ueki K., Kanemura M., Isuma S., Yamaguchi H., Nishiyama K., et al. Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia //Gynecol. Oncol. – 2006. – Vol. 101. – P. 143–146.
43. Vesco KK., Whitlock EP., Eder M., Burda BU., Senger CA., Lutz K. Risk factors and other epidemiological considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the US Preventive Services Task Force //Ann Intern. Med. – 2011. – Vol. 155. – P. 698–705.
44. Vink MA., Bogaards JA., van Kemenade FJ., de Melker HE., Meijer CJ., Berkhof J. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data// Am. J. Epidemiol. – 2013. – Vol. 178. – P. 1161–1169.
45. World Health Organization. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization; 2013.
46. Yamagami W., Nagase S., Takahashi F., Ino K., Hachisuga T., Aoki D., et al. Clinical statistics of gynecologic cancers in Japan// J. Gynecol. Oncol. – 2017. – Vol. 28. – P. 32.

Статья поступила в редакцию 20.02.2020

Безпосередні та віддалені результати першої лінії поліхіміотерапії у хворих на метастатичний тричі негативний рак грудної залози. Остаточний аналіз рандомізованого дослідження

С.А. Лялькін, Л.А. Сивак, Н.О. Верьовкіна

Національний інститут раку, м. Київ

Мета дослідження: оцінювання та порівняння безпосередньої та віддаленої ефективності першої лінії поліхіміотерапії (ПХТ) у хворих на метастатичний тричі негативний рак грудної залози (ТНРГЗ) за допомогою рандомізованого дослідження.

Матеріали та методи. Проведено одноцентрове відкрите рандомізоване дослідження із залученням 122 хворих на метастатичний ТНРГЗ. До 1-ї основної групи увійшли 59 хворих, які отримали ПХТ за схемою АТ (доксорубіцин – 60 мг/м², паклітаксел – 175 мг/м²). До 2-ї основної групи включені 63 хворі, яким застосовували ПХТ за схемою ТР (паклітаксел – 175 мг/м², карбоплатин – АУС 5). Були оцінені безпосередні та віддалені результати лікування.

Результати. Визначено, що у групі хворих, які отримали першу лінію лікування метастатичного ТНРГЗ із використанням ПХТ за протоколом АТ, медіана тривалості відповіді на лікування становила 9,5 міс (4,5–13,25 міс), а у групі пацієнток, які отримали лікування за схемою ТР, – 8,5 міс (4,7–12,25 міс), медіани достовірно не відрізнялись ($p=0,836$). У хворих, які лікувалися за протоколом АТ, медіана виживаності без прогресування становила 7 міс (95% ВІ: 5–26 міс), а у пацієнток, які отримували ПХТ за протоколом ТР, – 7,5 міс (95% ВІ: 6–35 міс); Log-Rank Test, $p=0,85$.

З'ясовано, що схеми хіміотерапії першої лінії лікування метастатичного ТНРГЗ (АТ та ТР) мали помірну токсичність (І–ІІ ступеня у переважної більшості хворих). В обох групах не спостерігалось статистично достовірної різниці у проявах гастроінтестинальної токсичності. Нейтропенія ІІІ–ІV ступеня достовірно частіше спостерігалась у хворих 2-ї основної групи (схема ТР): 42,8% проти 27% ($p<0,05$).

Заключення. У першій лінії ПХТ метастатичного ТНРГЗ доцільно застосування як режиму АТ (доксорубіцин/паклітаксел), так і схеми ТР (паклітаксел/карбоплатин).

Ключові слова: метастатичний тричі негативний рак грудної залози, хіміотерапія, виживаність без прогресування, токсичність хіміотерапії.

Непосредственные и отдаленные результаты первой линии полихимиотерапии у больных с метастатическим трижды негативным раком грудной железы. Окончательный анализ рандомизированного исследования

С.А. Лялькин, Л.А. Сивак, Н.О. Верёвкина

Цель исследования: оценка и сравнение непосредственной и отдаленной эффективности первой линии полихимиотерапии (ПХТ) у больных с метастатическим трижды негативным раком грудной железы (ТНРГЖ) с помощью рандомизированного исследования.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое открытое рандомизированное исследование с участием 122 больных с метастатическим ТНРГЖ. В 1-ю основную группу вошли 59 пациенток, получавших ПХТ по схеме АТ (доксорубицин – 60 мг/м², паклитаксел – 175 мг/м²). Во 2-ю основную группу включены 63 больные, которым проведена ПХТ по схеме ТР (паклитаксел – 175 мг/м², карбоплатин – АУС 5). Были оценены непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Результаты. В группе больных, получивших первую линию лечения метастатического ТНРГЖ с использованием ПХТ по протоколу АТ, медиана длительности ответа на терапию составила 9,5 мес (4,5–13,25 мес), а в группе пациенток, получивших лечение по схеме ТР, – 8,5 мес (4,7–12,25 мес), медианы достоверно не отличались ($p=0,836$). У больных, лечившихся по протоколу АТ, медиана выживаемости без прогрессирования составила 7 мес (95% ДИ: 5–26 мес), а у пациенток, получавших ПХТ по протоколу ТР, – 7,5 мес (95% ДИ: 6–35 мес); Log-Rank Test, $p=0,85$.

Схемы химиотерапии первой линии лечения метастатического ТНРГЖ (АТ и ТР) сопровождалась умеренной токсичностью (І–ІІ степени у большинства больных). В обеих группах не отмечено статистически достоверной разницы в проявлениях гастроинтестинальной токсичности. Нейтропения ІІІ–ІV степени достоверно чаще наблюдалась у больных 2-й основной группы (схема ТР): 42,8% против 27% ($p<0,05$).

Заключение. В первой линии ПХТ метастатического ТНРГЖ целесообразно применение как режима АТ (доксорубицин/паклитаксел), так и схемы ТР (паклитаксел/карбоплатин).

Ключевые слова: метастатический трижды негативный рак грудной железы, химиотерапия, выживаемость без прогрессирования, токсичность химиотерапии.

Immediate and long-term results of the first line chemotherapy in patients with metastatic triple negative breast cancer. Final analysis of randomized study

S.A. Lyalkin, L.A. Syvak, N.O. Verevkin

The objective: was to evaluate the efficacy of the first line chemotherapy in patients with metastatic triple negative breast cancer (TNBC).

Materials and methods. Open randomized study was performed including 122 patients with metastatic TNBC. The efficacy and safety of the first line chemotherapy of regimens AT (n=59) – group 1, patients received doxorubicine 60 mg/m² and paclitaxel 175 mg/m² and TP (n=63) – group 2, patients received paclitaxel 175 mg/m² and carboplatin AUC 5 were evaluated.

Results. The median duration of response was 9,5 months (4,5–13,25 months) in patients received AT regimen and 8,5 months (4,7–12,25 months), in TP regimen; no statistically significant differences were observed, $p=0,836$. The median progression free survival was 7 months (95% CI 5–26 months) in group 1 and 7,5 months (95% CI 6–35 months) in group 2, $p=0,85$.

Both chemotherapy regimens (AT and TP) had mild or moderate toxicity profiles (grade 1 or 2 in most patients). No significant difference in gastrointestinal toxicity was observed. The incidence of grade 3–4 neutropenia was higher in patients of group 2 (TP regimen): 42,8% versus 27% ($p<0,05$).

Conclusions. Both regimens of chemotherapy (AT and TP) are appropriate to use in the first line setting in patients with metastatic TNBC.

Key words: metastatic triple negative breast cancer, chemotherapy, progression free survival, chemotherapy toxicity.

Рак грудної залози (РГЗ) в останні десятиріччя залишається найпоширенішим злоякісним новоутворенням серед жіночого населення. За даними Національного канцер-реєстру, у 2017 р. в Україні зареєстровано 14 402 нових випадків захворювання. Серед причин смертей жінок питома вага РГЗ найбільша і становить 23,5% [1].

Тричі негативний РГЗ (ТНРГЗ) становить 10–20% від усіх випадків РГЗ, його діагностують переважно у жінок віком до 50 років. ТНРГЗ вирізняється з інших підтипів вкрай агресивним перебігом, швидким метастазуванням, раннім розвитком резистентності до лікування і невисокою тривалістю життя пацієнток [2–6]. Так, виживаність пацієнток з метастатичним ТНРГЗ без прогресування після першої паліативної лінії поліхіміотерапії (ПХТ) коливається у межах 6–8 міс [4, 5, 7]. ТНРГЗ характеризується відсутністю рецепторів естрогену, прогестерону та Her2/неу, що суттєво ускладнює його лікування (неможливість застосування ендокринної та таргетної терапії). Єдиним затвердженим на сьогодні системним методом лікування метастатичного ТНРГЗ залишається ПХТ [2–8], однак стандартів у виборі схем лікування, послідовності ліній ПХТ, застосуванні окремих цитостатиків або їхніх комбінацій не існує.

Більшість досліджень, які присвячені хіміотерапії метастатичного ТНРГЗ, є ретроспективними, не мають великої статистичної потужності, груп контролю, у них досить часто спостерігаються суперечливі результати.

Мета дослідження: оцінювання та порівняння безпосередньої та віддаленої ефективності першої лінії ПХТ у хворих на метастатичний ТНРГЗ за допомогою рандомізованого дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено одноцентрове відкрите рандомізоване дослідження із залученням 122 хворих на метастатичний ТНРГЗ.

До 1-ї основної групи увійшли 59 (48,4%) хворих на метастатичний ТНРГЗ – це пацієнтки, які отримали ПХТ за схемою АТ (доксорубіцин – 60 мг/м², паклітаксел – 175 мг/м²).

До 2-ї основної групи включені 63 (51,6%) хворі, яким застосували ПХТ за схемою ТР (паклітаксел – 175 мг/м², карбоплатин – АUC 5).

Основними критеріями включення/виключення в дослідження були:

- гістологічно підтверджений діагноз РГЗ,
- наявність віддалених метастазів після комбінованого лікування або первинно-метастатичних,
- імуногістохімічне підтвердження ТНРГЗ,
- жінки віком понад 18 років,
- очікувана тривалість життя ≥ 6 міс,
- загальний стан пацієнтки за шкалою ECOG 0–2,
- адекватні функції кісткового мозку, нирок та печінки,
- відсутність у хворих метастазів у центральну нервову систему,
- відсутність гострих інфекцій та супутньої патології у стані декомпенсації.

Усі хворі надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Програма дослідження була схвалена комісією з питань етики Національного інституту раку.

Усім пацієнткам було виконано стандартний алгоритм обстеження, який включав комп'ютерну томографію органів грудної порожнини (ОГП), органів черевної порожнини (ОЧП) та малого таза з контрастним посиленням з метою визначення поширеності процесу та об'єктивного оцінювання відповіді пухлини на хіміотерапевтичне лікування згідно з критеріями RECIST 1.1. Оцінювання токсичності лікування проводили протягом лікування за критеріями токсичності (Common Toxicity Criteria NCI V.4.0).

Ефективність ПХТ оцінювали після кожних двох курсів ПХТ. Усі пацієнтки отримали від 2 до 6 циклів паліативної ПХТ першої лінії. Лікування продовжували до моменту реєстрації прогресування захворювання за критеріями RECIST 1.1 або розвитку непереносимої токсичності.

Вік хворих на момент включення у дослідження коливався у межах від 27 до 76 років. Середній вік становив 51,7 \pm 9,5 року.

Розподіл хворих за віком представлений у табл. 1.

Як свідчать дані табл. 1, переважна більшість хворих на ТНРГЗ як у 1-й основній групі (34 пацієнтки; 57,6%), так і у 2-й основній групі (35 пацієнток; 55,5%) були віком 30–50 років. Обидві групи не мали статистично достовірних розбіжностей щодо віку.

Віддалені метастази на момент включення у дослідження було зареєстровано у всіх 122 хворих на ТНРГЗ (100%). Зі 122 включених у дослідження пацієнток тільки у 24 (19,7%) захворювання було вперше виявлено у IV стадії; проте у переважної більшості пацієнток – 98 (80,3%) – появу віддалених метастазів діагностували після завершення комплексного лікування за радикальною програмою.

Розподіл хворих за локалізацією віддалених метастазів представлено у табл. 2.

Перед призначенням лікування у хворих на ТНРГЗ в обох групах оцінювали загальний стан пацієнток за шкалою ECOG.

Таблиця 1

Розподіл хворих на метастатичний тричі негативний рак грудної залози за віком (n=122)

Вік хворих, роки	Кількість хворих		p
	1-а основна група, n (%)	2-а основна група, n (%)	
20–29	2 (3,4)	1 (1,6)	> 0,05
30–39	10 (16,9)	11 (17,5)	> 0,05
40–49	24 (40,7)	24 (38)	> 0,05
50–59	17 (28,8)	19 (30,2)	> 0,05
Понад 60	6 (10,2)	8 (12,7)	> 0,05
Усього	59 (100,0)	63 (100,0)	

Таблиця 2

Питома вага віддалених метастазів у хворих на ТНРГЗ за локалізацією (n=122)

Локалізація віддалених метастазів	Кількість хворих		p
	1-а основна група, n (%)	2-а основна група, n (%)	
Кістки, м'які тканини, лімфовузли	3 (5,1)	4 (6,3)	> 0,05
Вісцеральні метастази	25 (42,4)	28 (44,4)	> 0,05
Поєднання вісцеральних та невісцеральних метастазів	31 (52,5)	31 (49,2)	> 0,05
Усього	59 (100,0)	63 (100,0)	

Таблиця 3

Розподіл хворих на метастатичний ТНРГЗ за загальним станом за шкалою ECOG (n=122)

Загальний стан за шкалою ECOG, бали	Кількість хворих		p
	1-а основна група, n (%)	2-а основна група, n (%)	
0 балів	10 (16,9)	16 (25,4)	>0,05
1 бал	45 (76,3)	43 (68,3)	>0,05
2 бали	4 (6,8)	4 (6,3)	>0,05
Усього	59 (100,0)	63 (100,0)	

Таблиця 4

Розподіл хворих на метастатичний ТНРГЗ за результатами лікування (за критеріями RECIST1.1)*

Відповідь пухлини за критеріями RECIST 1.1	1-а група, n=59	2-а група, n=63	p
	Абс. число (%)	Абс. число (%)	
Повна відповідь	6 (10,2)	5 (7,9)	0,67
Часткова відповідь	28 (47,5)	34 (54)	0,78
Стабілізація процесу	18 (30,5)	14 (22,2)	0,82
Прогресування	7 (11,9)	10 (15,9)	0,68

Примітка. * – Порівняння за критерієм хі-квадрат.

Розподіл хворих на ТНРГЗ за загальним станом представлено у табл. 3

Дані табл. 3 свідчать, що у жодної хворої на ТНРГЗ обох досліджуваних груп протипоказань до спеціального лікування за загальним станом не визначено.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Безпосередні результати лікування

Серед 59 пацієнток 1-ї основної групи у 6 (10,2%) хворих зареєстровано повну відповідь, у 28 (47,5%) – часткову відповідь, у 18 (30,5%) пацієнток – стабілізацію процесу, а у 7 (11,9%) – зареєстровано прогресування захворювання. Серед 63 пацієнток 2-ї основної групи у 5 (7,9%) хворих зареєстровано повну відповідь, у 34 (54%) – часткову відповідь, у 14 (22,2%) пацієнток – стабілізацію процесу, а у 10 (15,9%) – зареєстровано прогресування захворювання. Усі розбіжності були статистично недостовірними.

Розподіл включених у дослідження хворих на метастатичний ТНРГЗ залежно від результатів об'єктивного оцінювання відповіді на хіміотерапевтичне лікування першої лінії представлено у табл. 4.

Частота об'єктивної відповіді на хіміотерапію (повна + часткова відповідь) становила 57,7% у пацієнток 1-ї основної групи (ПХТ за протоколом АТ) та 61,9% – у пацієнток 2-ї основної групи (ПХТ за протоколом ТР). Статистично достовірної різниці між групами за частотою об'єктивної відповіді не виявлено ($p=0,71$).

Також у даному дослідженні було оцінено тривалість об'єктивної відповіді на ПХТ (час від підтвердження об'єктивної відповіді до прогресування захворювання). У 34 пацієнток, які отримали ПХТ за схемою АТ, була досягнута об'єктивна відповідь. Медіана тривалості відповіді на лікування у цій групі становила 9,5 міс (95% ВІ: 4,5–13,25 міс). У пацієнток, які отримували хіміотерапію за схемою ТР, відповіді на лікування зареєстрована у 39 хворих. Медіана тривалості відповіді на лікування у цій групі становила 8,5 міс (95% ВІ: 4,7–12,25 міс). Не

виявлено статистично достовірної різниці у тривалості відповіді на паліативну ПХТ першої лінії між групами (табл. 5).

Токсичність хіміотерапії

Гастроінтестинальна токсичність. Визначено, що у хворих, які отримали хіміотерапію за схемою АТ, прояви гастроінтестинальної токсичності спостерігали у 55 (93,2%) пацієнток. Гострий стоматит відзначали у 12 (20,3%) хворих: I ступеня – у 8 (13,6%), II ступеня – у 4 (6,8%) хворих. Гостра та відтермінована нудота і блювання розвивались у 55 (93,2%) хворих: I ступеня – у 25 (42,4 %), II ступеня – у 21 (35,6%), III ступеня – у 12 (20,3%), IV ступеня – в 1 (1,6%) хворої. У 30 (50,8%) пацієнток фіксували ознаки ураження слизової оболонки гастродуоденальної ділянки. Діарея I–II ступеня зафіксована у 18 (30,5%) хворих.

У групі пацієнток, які отримували лікування за схемою ТР, прояви гастроінтестинальної токсичності спостерігали у 55 (87,3%) хворих. Гострий стоматит відзначали у 13 (20,6%) хворих, I ступеня – у 9 (14,3%), II ступеня – у 3 (4,8%), III ступеня – у 2 (3,2%) пацієнток. Гостра та відтермінована нудота і блювання розвивались у 54 (85,7%) хворих, I ступеня – у 22 (34,9%), II ступеня – у 19 (30,2%), III ступеня – у 13 (20,6%). У 33 (52,4%) хворих фіксували ознаки ураження слизової оболонки гастродуоденальної ділянки. Діарею I–II ступеня діагностували в 11 (17,5%) пацієнток.

За даними досліджень відзначено, що прояви гастроінтестинальної токсичності в обох групах були майже однаковими та достовірно не відрізнялися (93,2% у 1-й групі та 87,3% у 2-й групі відповідно; $p>0,05$).

Кореляційний аналіз продемонстрував пряму асоціацію гастроінтестинальної токсичності із супутніми захворюваннями травного тракту ($r=0,42$; $p<0,05$), віком хворих молодше за 45 років ($r=0,58$; $p<0,05$), проведенням більше трьох курсів ПХТ ($r=0,37$; $p<0,05$).

Кардіотоксичність. Під час аналізу токсичних проявів проведеної ПХТ виявлено, що клінічні прояви кардіоваскулярної токсичності фіксували у 23 (18,8%) пацієнток зі 122, включених у дослідження: у 15 хворих 1-ї основної групи та у 8 – 2-ї основної групи. Установлено, що 6 хворих 1-ї групи мали синусову тахікардію та 5 – артеріальну гіпертензію 1–2-го ступеня, а у 2-ї основній групі клінічних ознак кардіотоксичності, яка б мала достовірний зв'язок з використанням паклітакселу або карбоплатину, не виявлено.

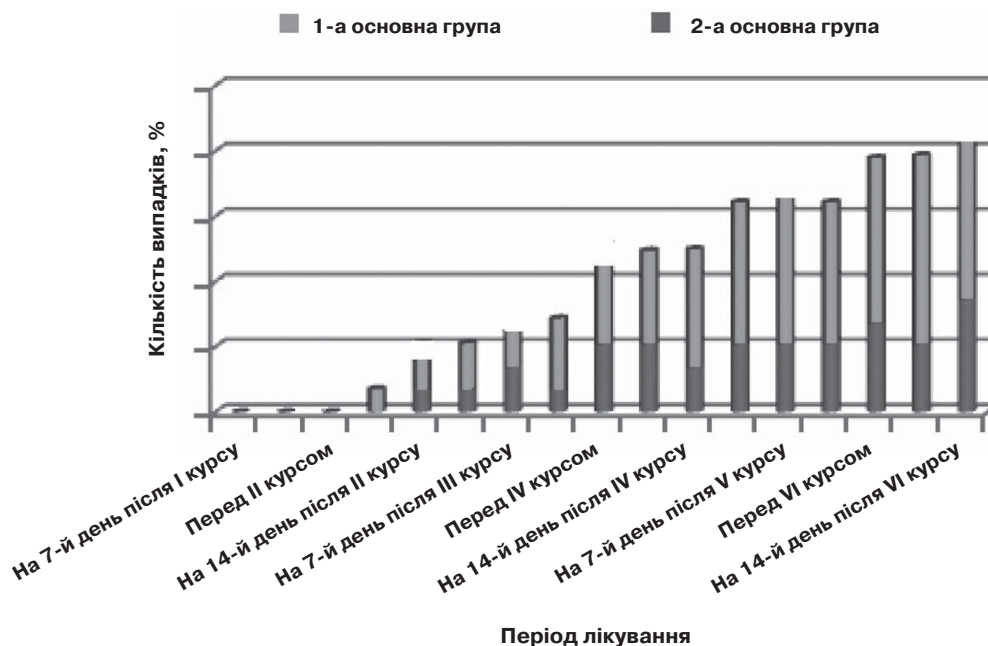
За даними ЕКГ у 1-й групі зареєстровано по одному випадку зниження вольтажу комплексів QRS та депресія сегмента ST. Крім того, визначено подовження інтервалу Q–Tc I ступеня – у 9 хворих та II ступеня – у 3 пацієнток. Ці зміни ЕКГ спостерігали після проведення трьох циклів ПХТ, з кожним наступним циклом подовження інтервалу Q–Tc збільшувалося. Під час аналізу даних ЕКГ пацієнток 2-ї групи зареєстровано: у 3 хворих – брадикардію I ступеня, в од-

Таблиця 5

Медіана часу об'єктивної відповіді у пацієнток з метастатичним ТНРГЗ

Показник	Схема АТ		Схема ТР		p ^a
	n	Медіана, міс	n	Медіана, міс	
Тривалість об'єктивної відповіді (ПВ, ЧР)	34	9,5	39	8,5	0,836

Примітка. ^a – Тест Манна–Уїтні.



Мал. 1. Кардіотоксичність на етапах хіміотерапії в обох групах дослідження

нієї – атріовентрикулярну блокаду I ступеня (інтервал $P-Q$ 0,21 с), у 2 хворих – передсердні екстрасистолі.

Визначено, що розвиток кардіоваскулярної токсичності залежить від кількості проведених циклів ПХТ. Виникнення клінічних та інструментальних ознак кардіотоксичності спостерігалось у більшості випадків після 4-го і 5-го циклів в обох групах (мал. 1).

Кардіотоксичність ПХТ у групі пацієнток, що отримали лікування за схемою АТ, на наш погляд, пов'язана із використанням доксорубіцину та є кумулятивною. Після проведення симптоматичного лікування (гіпотензивна терапія) не потребувала редукції дози препарату чи відміни ПХТ. Подовження інтервалу $Q-Tc$, на відміну від синусової тахікардії та артеріальної гіпертензії, є специфічним маркером кардіотоксичності антрациклінових антибіотиків і предиктором розвитку серцевої недостатності.

Кардіотоксичність ПХТ у 2-й основній групі, яка проявлялася розвитком брадикардії, аритмії та порушенням атріовентрикулярної провідності, є специфічною для застосування препарату паклітаксел та вважається оборотною, не потребує редукції дози цитостатиків чи відміни ПХТ.

Отже, було досліджено, що загальна кардіотоксичність (клінічна та зміни на ЕКГ) частіше спостерігалась у групі хворих, яким було призначено антрацикліновий антибіотик (у 1-й групі – 15 (25,4%) хворих, у 2-й групі – 8 (12,7%). Серцево-судинні ускладнення ПХТ не вплинули на безпосередні і віддалені результати лікування.

Гематологічна токсичність. Із проявів гематологічної токсичності III–IV ступенів спостерігалась нейтропенія III ступеня, зареєстрована у 13 (22%) пацієнток у 1-й основній групі, IV ступеня – у 3 (5%) хворих. У 2-й основній групі нейтропенія III ступеня зареєстрована у 20 (31,7%) хворих, IV ступеня – у 7 (11,1%) пацієнток.

Анемія III ступеня зафіксована у 7 (11,8%) хворих групи АТ та відповідно у 6 (9,5%) пацієнток групи ТР. Анемія IV ступеня розвинулась в 1 (1,7%) пацієнтки 1-ї групи та не виявлена в жодній хворій 2-ї групи. Перед початком лікування в обох групах у жодної хворої не фіксували тромбоцитопенії (критерій включення у дослідження). Тромбоцитопенія I–II ступеня спостерігалась у 19 (32,2%) пацієнток 1-ї основної

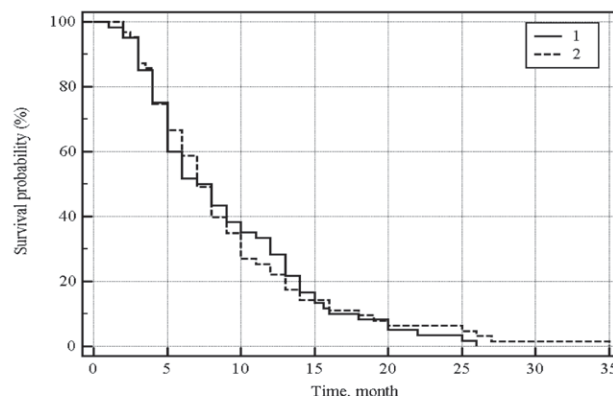
групи та у 27 (42,8,5) пацієнток 2-ї основної групи. Тромбоцитопенія III ступеня розвинулась у 2 (3,4%) хворих групи АТ та у 3 (4,7%) пацієнток групи ТР. Тромбоцитопенія IV ступеня розвинулась в 1 (1,6%) хворої 2-ї основної групи та не виявлена в жодній пацієнтки 1-ї основної групи.

Отже, не було виявлено статистично достовірних розбіжностей у частоті та вираженості анемії та тромбоцитопенії в обох групах ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що всі пацієнтки, у яких діагностовано токсичність, отримували лікування згідно з існуючими стандартами клінічної практики. Жодна хвора з обох груп не припинила участі у дослідженні внаслідок токсичності ПХТ.

Віддалені результати лікування

Аналіз показників виживаності без прогресування не продемонстрував статистично значущих відмінностей між двома групами ($p = 0,85$ за логранговим критерієм). На мал. 2 представлено криві виживаності без прогресування пацієнток із метастатичним ТНРГЗ залежно від схеми ПХТ (метод Каплана–Меєра).



Група 1 – схема АТ; група 2 – схема ТР. Log-Rank Test, $p = 0,85$.

Мал. 2. Виживаність без прогресування у хворих на метастатичний ТНРГЗ

Так, медіана виживаності без прогресування у пацієнток з метастатичним ТНРГЗ після першої паліативної лінії ПХТ становила 7 міс (95% ВІ: 5–26 міс) у 1-й основній групі, а у 2-й основній групі – 7,5 міс (95% ВІ: 6–35 міс). Однорічна виживаність без прогресування у пацієнток, які отримували ПХТ за схемою АТ, становила $70,7 \pm 6,0\%$, а у пацієнток, які отримували ПХТ за схемою ТР, – $71,7 \pm 6,0\%$. Не було виявлено статистично достовірної різниці однорічної виживаності без прогресування між групами ($p=0,88$).

ВИСНОВКИ

Установлено, що частота об'єктивної відповіді становила 57,7% у пацієнток, які отримали першу паліативну лінію ПХТ за протоколом АТ, та 61,9% – у пацієнток, які отримали ПХТ за протоколом ТР. Отже, не виявлено статистично достовірної різниці між групами за частотою об'єктивної відповіді ($p=0,71$).

Досліджено, що показники частоти контролю над захворюванням у пацієнток, що отримали ПХТ за протоколом АТ (88,1%), та у пацієнток, які отримували ПХТ за протоколом ТР (84,1%), достовірно не відрізнялись ($p=0,61$). Визначено, що у групі хіміотерапії за протоколом АТ медіана тривалості відповіді на лікування становила 9,5 міс (95% ВІ: 4,5–

13,25 міс), а у групі хіміотерапії за схемою ТР – 8,5 міс (95% ВІ: 4,7–12,25 міс). Достовірної різниці не виявлено ($p=0,836$).

Не виявлено достовірної різниці у показниках виживаності без прогресування у пацієнток, які отримали ПХТ першої лінії. Так, у хворих, які лікувалися за протоколом АТ, медіана виживаності без прогресування становила 7 міс (95% ВІ: 5–26 міс), а у пацієнток, які отримували ПХТ за протоколом ТР, – 7,5 міс (95% ВІ: 6–35 міс); Log-Rank Test, $p=0,85$.

Визначено, що схеми хіміотерапії першої лінії лікування метастатичного ТНРГЗ (АТ та ТР) мали помірну токсичність (І–ІІ ступеня у переважній більшості хворих). В обох групах не спостерігалось статистично достовірної різниці у проявах гастроінтестинальної токсичності. Кардіотоксичність достовірно частіше спостерігалася у 1-й групі хворих (АТ), яким було призначено антрацикліновий антибіотик (у 1-й групі частота проявів кардіотоксичності становила 15 (25,4%) хворих, у 2-й групі – 8 (12,7%). Нейтропенія ІІІ–ІV ступеня достовірно частіше виявляли у хворих 2-ї основної групи (схема ТР): 42,8% проти 27% ($p<0,05$).

Отже, у першій лінії ПХТ метастатичного ТНРГЗ доцільно застосування як режиму АТ (доксорубіцин/паклітаксел), так і схеми ТР (паклітаксел/карбоплатин).

Сведения об авторах

Лялькин Сергей Анатольевич – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/34; тел.: (050) 380-10-39. E-mail: slyalkin@yahoo.com

Сивак Любовь Андреевна – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/34. E-mail: lasylvak@gmail.com

Верёвкина Наталья Олеговна – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/34

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Рак в Україні, 2017–2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби/ З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Ю.Й. Михайлович [та ін.] // Бюлетень Національного канцер-реєстру України. – 2019. – № 20. – С. 44–45.
2. Bianchini G., Balko J.M., Mayer I.A., Sanders M.E., and Gianni L. (2016). Triple negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease // Nat.Rev. Clin. Oncol. 13, 674–690.
3. Claire H., Karandza V., Aktan G. (2019) Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple negative breast cancer: a systematic literature review. Breast cancer research. 21;143-157.
4. Dana A., Franzese E., Centonze S. et al. (2018) Triple-negative breast cancers: systematic review of the literature on molecular and clinical features with a focus on treatment with innovative drugs . Curr. Oncol. Rep. 20 (10); 76.
5. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. (2010) Triple-negative breast cancer. N Engl J Med.; 363:1938-1948.
6. Leidy J., Khan A., Kandil D. (2014) Basal-like breast cancer: update on clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular features. Arch. Pathol. Lab. Med.;138 (1): 37–43.
7. Omarini C., Guaitoli G., Pipitone S., et al. (2018) Neoadjuvant treatments in triple-negative breast cancer patients: where we are now and where we are going. Cancer Manag Res.; 10: 91–103.
8. Pandey JP, Balolong-Garcia JC, Cruz-Ordinario VB, Que VF. (2019) Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: a meta-analysis and systematic review. BMC Cancer.;19(1):1065. doi: 10.1186/s12885-019-6253-5.

Статья поступила в редакцию 30.04.2020

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.

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ*



✓ Діє згубно на:

- гонококи,
- бліді трепонеми,
- трихомонади,
- хламідії,
- віруси герпесу,
- вірус імунodefіциту людини,
- дріжджові і дріжджоподібні гриби.



* — Інструкція для медичного застосування лікарського засобу.

Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить мірамістину 0,1 мг; допоміжна речовина: вода очищена. **Лікарська форма.** Розчин для зовнішнього застосування. Флакон 50 мл з уретральною насадкою. **Фармакотерапевтична група.** Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Код АТХ D08A J. **Показання:** **Дерматологія:** комплексне лікування кандидозів шкіри і слизових оболонок. **Венерологія:** індивідуальна профілактика захворювань, що передаються статевим шляхом (сифіліс, гонорея, генітальний герпес). **Спосіб застосування:** Вміст флакона за допомогою уретральної насадки вводити у сечовипускальний канал – 2-3 мл (чоловікам), 1-2 мл (жінкам), у піхву – 5-10 мл на 2-3 хвилини. Після процедури не рекомендується

спорожнення сечового міхура протягом 2 годин. Обробляти шкіру внутрішньої поверхні стегон, лобка, зовнішніх статевих органів. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до мірамістину. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Дозволяється застосовувати у період вагітності або годування груддю. **Діти.** Не застосовують у педіатричній практиці. **Побічні реакції.** В окремих випадках можливе короткочасне відчуття печіння, що зникає самостійно через 15-20 секунд і не потребує відміни препарату. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **РП МОЗ України** UA/1804/02/01 з 04.07.2016 по 04.07.2021. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

Інформація призначена виключно для розповсюдження у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.



Диклоберл®

diclofenac sodium®

ДИКЛОФЕНАК № 1 В УКРАЇНІ¹



✓ **«ЗОЛОТИЙ» СТАНДАРТ
ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ²**

✓ **ТОРПЕДОПОДІБНІ
СУПОЗИТОРІЇ³**

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.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Боліові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні боліові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються боліовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит. Напади мігрені. Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингитозиніті, отиті.

Протипоказання. Печерчутливості до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, що перелічені у розділі «Склад». Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням НІЗІ. Гостра виразка шлунка або кишечнику, кровотеча або перфорація. Тяжкі порушення функції печінки або нирок, печінкова недостатність, ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV); ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда; захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак. Проктит. **Спосіб застосування та дози.**

Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози впродовж найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів. Не застосовувати внутрішньо, тільки для ректального введення. Супозиторії потрібно вводити у прямку кишку якомога глибше, бажано після очищення кишечника. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу. Добову дозу розподілити на 2-3 прийом. Для уникнення нічного болю або ранкової скутості до застосування препарату вдень призначати Диклоберл® 100 у вигляді ректальних супозиторіїв перед сном (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг). При первинній дисменорей добову дозу підімати індивідуально, зазвичай вона становить 50-150 мг/добу. Початкова доза може бути 50-100 мг/добу, але у разі необхідності її можна збільшити впродовж кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг/добу. Застосування препарату слід починати після виникнення перших боліових симптомів та продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, диспепсія, виразки шлунка і кишечнику, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції підвищеної чутливості, такі як висипання на шкірі та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні розлади, депресія, відчуття тривоги, безсоння, нічні жахіття та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ «Диклоберл®» супозиторії 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236. Перед призначенням обов'яз-

ково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Виробник.** Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина. № UA/9701/02/02, №UA/9701/02/02

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ТМБХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березинівська, 29, тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 р., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmExplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research».

2. 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 Jan;28(1):163-78.

3. Інструкція для медичного застосування препарату (Диклоберл®) супозиторії 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236.

UA-DIC-02-2020-V1-Visual. Затверджено 03.03.2020



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**