

# Здоровье женщины



ISSN 1992-5921

№6 (102) '2015

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ  
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ	11
СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА	22
ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ЭПИЛЕПСИЕЙ	41
БЕРЕМЕННОСТЬ У ПАЦИЕНТОК С НАРУШЕНИЕМ РИТМА СЕРДЦА	66
РАССТРОЙСТВА МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ДЕФИЦИТОМ МАССЫ ТЕЛА	146
КОРРЕКЦИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ У ЖЕНЩИН С ПОВТОРНЫМИ НЕУДАЧАМИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВРТ	172

**Прожестогель®** *гель*  
для местной терапии  
масталгии и мастопатии<sup>1</sup>

действует локально в тканях молочной железы<sup>1</sup>



локальное действие **Прожестогеля®**  
в тканях молочной железы:

- снижает отечность тканей молочных желез<sup>1</sup>
- предотвращает пролиферацию и митотическую активность эпителия протоков<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Инструкция по применению препарата

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:**

*Прожестогель®* прост и удобен в применении: наносится ежедневно на кожу каждой молочной железы

специальным аппликатором ежедневно, в течение менструального цикла.

*Прожестогель*. Состав и форма выпуска: гель. Выходит, прим. 0,01 г/г тубы 80 г, со шпательным дозатором, прожестерон.

Показания: масталгия, мастопатия. Противопоказания: повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата.

Побочные эффекты: возможны аллергические реакции.

Регистрационные свидетельства: Р.С. UA 3839/01/01 от 13.12.10



9 771992 592002 >

**BESINS**  
HEALTHCARE  
Innovating for Well-being



# Мистецтво ефективних антибіотиків

Левофлоксацин — 500 мг  
Орнідазол — 1000 мг

• Найширший спектр дії

• 1 введення на добу

• Універсальний для лікування  
і профілактики

• Ефективний при мікст-інфекції  
в якості монотерапії

• Вирішує «проблему вибору»  
при емпіричному призначенні  
АБ терапії

**ЮРІЯ-ФАРМ**

Київ, вул. Амосова, 10  
Тел./факс: +38 (044) 275-92-42  
e-mail: uf@uf.ua

UA/13224/01/01 від 02.09.2013







# ФУЦИС®



## Просте та ефективне лікування молочниці

 **Виробник:**  
«Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД»  
тел.: 0(44) 495-82-88  
[www.kusumhealthcare.com](http://www.kusumhealthcare.com)

 **Офіційний дистриб'ютор:**  
ТОВ «Гледфарм ЛТД»  
тел.: 0(44) 495-82-88  
[www.gladpharm.com](http://www.gladpharm.com)



**ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2009**



**ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2011**



**ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2013**



**ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2014**

**Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**

ФУЦИС® Р. П. МОЗ України № UA/7617/01/03 від 25.11.2013 р. **Склад.** 1 таблетка містить флуконазолу 150 мг. **Назва і місцезнаходження виробника.** КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД. СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. **Фармакотерапевтична група.** Протигрибкові засоби для системного застосування. Код АТС J02A C01. **Показання для застосування.** ФУЦИС® 150 мг № 1: гострий вагінальний кандидоз, кандидозний баланіт. ФУЦИС® 150 мг № 4: кандидоз слизових оболонок; кандидурія; гострий або рецидивуючий вагінальний кандидоз; кандидозний баланіт; дерматомікози; різнобарвний лишай та кандидозні інфекції шкіри; профілактика рецидивів вагінального кандидозу (4 або більше випадки на рік). **Противпоказання.** Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище; одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту СYP3A4. **Побічні ефекти.** **Центральна та периферична нервова система:** головний біль, запаморочення, судоми, порушення смаку. **Серцево-судинна система:** подовження інтервалу QT. **Травна система:** біль у животі, діарея, диспепсія, нудота, блювання. **Печінка/жовчовидільна система:** підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, холестаза, жовтяниця. **Шкіра та її придатки:** висипання, свербіж, медикаментозний дерматит, кропив'янка. **Категорія відпуску.** № 1 без рецепта, № 4 за рецептом.

**Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.**

# diclofenac natrium

# Диклоберл®

„Золотий” стандарт  
протизапальної терапії!<sup>1,2</sup>



**Збалансований інгібітор ЦОГ<sup>3</sup>\***

**Не впливає на метаболізм хряща<sup>6</sup>\***

**Достовірно вища ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама<sup>4</sup>**

**Наявність ін'єкційної форми, таблеток, ретардних капсул та ректальних свічок<sup>7</sup>**

**Показує однакову гастроінтестинальну переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом<sup>5</sup>**

**Можливість індивідуального підбору дози**

**В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)<sup>8</sup>**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

**Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС М01А В05.

**Склад:** Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг; Таблетки: 1 таблетка, вкрита оболонкою, кишковорозчинна, містить диклофенаку натрію 50 мг; Капсули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію); Ретард: 1 капсула пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

**Показання.** Для лікування запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артрити, анкілозуючого спонділіту, остеоартриту, спонділоартриту, вертебрального більшого синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри, ниркової та білярної колік, болю та набряку після травм і операцій (Диклоберл® N 75), тяжких нападів мігрені (Диклоберл® N 75).

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу, Алергічні реакції (бронхоспазм, астма, риніт, кропив'янка). Порушення кровотворення незрозумілого походження. Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкових кровотечі в анамнезі. Цереброваскулярні та інші гострі кровотечі. Тяжкі порушення функції печінки та нирок. Тяжка серцева недостатність. III триместр вагітності. Проктити.

**Спосіб застосування та дози.** Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервал доз, що рекомендуються, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберл із різним вмістом діючої речовини. Рекомендується застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату протягом найкоротшого періоду часу. При комбінованому застосуванні різних лікарських форм препарату максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. У тяжких випадках добову дозу Диклоберл® N 75 можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг. Диклоберл® супозиторії 100 мг – 1 раз на добу, супозиторії 50 мг – 1-3 рази на добу, таблетки 50 мг – 1-3 рази на добу. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг.

**Побічні реакції.** Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незачинні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунка, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахіття, снодійня, безсоння.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641). **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

**Виробник** Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, таблетки 50 мг, Диклоберл® ретард: Берлін-Хемі АГ (Менаріні груп), Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

**Виробник** Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Ukrainian IMS and PharmXplorer (Morion) data 2013, АТС3 М01А, (UN, molecules) Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

<sup>3</sup> Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

<sup>4</sup> Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumeidou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International ME-LISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment*. *Br J Rheumatol* 1998 Oct;37(10):1142.

<sup>5</sup> Dreiser RL, Le Parc JM, Velicic P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm.res.* 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

<sup>6</sup> Blot L, Marcelis A, Devogelaar J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.

<sup>7</sup> Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 09.08.2011 №490, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

<sup>8</sup> Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2-inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2008;55:1731-1738.

\* Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:  
Представництво виробника "Берлін-Хемі АГ" в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29,  
тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**



## ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 6 (102)/2015

### УЧРЕДИТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
УКРАИНЫ

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика (НМАПО)

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА  
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
МЗ УКРАИНЫ»

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

БАХТИЯРОВА Д.О.

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, а/я 36

Тел.: +38(044) 220-15-41, 220-15-43, 230-27-19,

+38(067) 233-75-91

E-mail: office@zdr.kiev.ua; woman@d-line.org.ua

### НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

По вопросам подписки или приобретения  
обращаться в почтовые отделения связи, в редакцию  
или на сайт: [www.medexpert.org.ua](http://www.medexpert.org.ua)

Тираж – 5500 экз.

Периодичность издания – 10 номеров в год.  
Журнал зарегистрирован в Государственном  
комитете информационной политики, телевидения и  
радиовещания Украины. Свидетельство о  
регистрации КВ №20930-10730ПР от 29.08.2014 г.

*Постановлением Президиума Высшей Аттестационной  
Комиссии (ВАК) Украины № 1-05/2 от 27.05.2009 журнал  
«Здоровье женщины» включен в перечень  
специализированных научных изданий Украины в области  
медицинских наук. В издании могут быть опубликованы  
основные результаты диссертационных работ.*

*Журнал «Здоровье женщины» реферировается  
Институтом проблем регистрации информации  
НАН Украины*

*Журнал «Здоровье женщины» включен  
в международные наукометрические базы:  
eLIBRARY.RU (РИНЦ, Science index) и Google Scholar,  
а также в реферативную базу данных «Україніка наукова»*

### РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской  
академии последипломного образования  
им. П.Л. Шупика. Протокол № 6 от 17.06.2015 г.

Подписано к печати 29.07.2015 г.

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

### Фотовывод и печать

Типография «УКРДРУК.ЮА»,

г. Киев, ул. Мельникова, 186, тел. (044) 255-19-25

© Министерство здравоохранения Украины, 2015

© Национальная медицинская академия  
последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2015

© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и  
гинекологии НАМН Украины», 2015

© Щербинская Е.С.

© Бахтиярова Д.О.

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА  
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика  
МЗ УКРАИНЫ

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ»

## ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ HEALTH OF WOMAN

Всеукраинский научно-практический журнал

ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ,

АССОЦИАЦИИ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ УКРАИНЫ,  
АССОЦИАЦИИ ПЕРИНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ,

УКРАИНСКОГО ИНСТИТУТА СЕКСОЛОГИИ И АНДРОЛОГИИ

### ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

**Ю. Г. Антипкин**,  
академик НАМН Украины, д-р мед. наук,  
профессор, директор ГУ «Институт ПАГ  
НАМН Украины»

### ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

**Ю. П. Вдовиченко**,  
член-корр. НАМН Украины,  
д-р мед. наук, профессор,  
Первый проректор НМАПО  
им. П.Л. Шупика,  
зав. кафедрой акушерства, гинекологии и  
перинатологии №1 НМАПО, Президент  
Ассоциации перинатологов Украины

**Р. А. Моисеенко**,  
д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой  
детской неврологии и медико-социальной  
реабилитологии НМАПО им. Шупика

### ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

### ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА РЕЦЕНЗЕНТОВ

**Н.Г. Гойда**, д-р мед. наук, профессор  
**О.В. Грищенко**, д-р мед. наук, профессор  
**С.И. Жук**, д-р мед. наук, профессор  
**А.Г. Корнацкая**, д-р мед. наук, профессор  
**В.И. Медведь**, член-корр. НАМН Украины,  
д-р мед. наук, профессор  
**В.И. Пирогова**, д-р мед. наук, профессор

### НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

**Б. М. Венцковский**, член-корр. НАМН  
Украины, д-р мед. наук, профессор  
**И. И. Горпинченко**, д-р мед. наук,  
профессор – консультант рубрики  
«Женская сексология»  
**В.В. Подольский**, д-р мед. наук, профессор  
**Г. А. Слабкий**, д-р мед. наук, профессор

### Научные редакторы

**А. Е. Дубчак**, д-р мед. наук, профессор  
**Г.К. Степанковская**, д-р мед. наук,  
профессор

### ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И.Н. Лукавенко

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А.А. Попильнюк

### РЕКЛАМА

И.В. Арестович

Е.О. Панова

### ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Е. Я. Котляр

### КОРРЕКТОР

Л. В. Сухих

### ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С.О. Обедникова

**Председатель  
редакционной коллегии**  
В. В. Каминский

### Редакционная коллегия

Т.В. Авраменко  
В.М. Астахов  
П.Н. Баскаков  
В.А. Бенюк  
В.В. Бережной  
О. А. Берестовой  
В.И. Бойко  
Б.М. Венцковский  
И.Б. Венцковская  
И.Б. Вовк  
Ю.В. Вороненко  
В.А. Владимиров  
Н.И. Генык  
И.З. Гладчук  
И.С. Глазков  
Е.П. Гнатко  
О.В. Горбунова  
Ф.В. Дахно  
З.М. Дубоссарская  
Е.А. Дудина  
Т.Д. Задорожная  
В.Н. Запорожан  
Л.И. Иванюта  
С.О. Иванюта  
Л.Д. Калужная  
В.Н. Коломейчук  
Т.В. Лещева  
И.С. Лукьянова  
Л.Г. Назаренко  
Л.И. Омельченко  
С. И. Осташко  
С. П. Писарева  
В.А. Потапов  
В. Н. Прилепская (Россия)  
А. Г. Резников  
Т. Г. Романенко  
О.В. Ромашенко  
Н. Н. Рожковская  
А. Я. Сенчук  
С.Н. Сергиенко  
А. И. Соловьев  
А.А. Суханова  
Т. Ф. Татарчук  
Р.А. Ткаченко  
В. А. Товстановская  
Л. Е. Туманова  
А. Г. Цыпкун  
В. К. Чайка  
Л. И. Чернышова  
И. И. Хаца  
З. А. Шкиряк-Нижник  
Е. Е. Шунько  
А. М. Юзько  
С. Н. Янюта  
Н.Е. Яроцкий

# СОДЕРЖАНИЕ 6 (102)/2015

## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Діагностика багатоплідної вагітності та антенатальний догляд (клінічна лекція)  
Т.Г. Романенко, А.В. Ткаченко, О.І. Чайка .....11

## АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Роль хронічного ендометриту в генезі гіперпластичних процесів ендометрія  
В.О. Бенюк, В.М. Гончаренко, О.В. Забудський, В.С. Ярмач .....16

- Современная концепция предменструального синдрома  
П.Н. Веропотвелян, А.А. Бондаренко, Н.П. Веропотвелян, С.А. Журавлева .....22

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Рекомендации Европейского клуба прогестинов по профилактике и лечению гестагенами угрожающего или привычного невынашивания беременности  
Adolf E. Schindler, Howard Carp, Rene Druckmann, Andrea R. Genazzani, Johannes Huber, Jorge Pasqualini, Karl W. Schweppe, and Julia Szekeres-Bartho .....29

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Особливості ведення медикаментозного аборт  
В.В. Камінський, Н.Г. Прядко, В.М. Булгакова .....32

- Лечение дисменореи и предменструального синдрома в амбулаторных условиях – современные возможности  
О.В. Качалина .....36

- Ведение беременности и родов у женщин с эпилепсией  
М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, Н.Н. Денисенко, О.К. Попель, О.Н. Сыса, Е.Н. Тимофеева .....41

- Холестатичний гепатоз вагітних  
Г.І. Іщенко, Н.К. Деменіна, Т.І. Пушишева .....45

- Клінічна картина та нейроендокринний статус у хворих на аденому гіпофіза  
Г.П. Пасічник .....48

- Восстановление гомеостаза половых гормонов после искусственного прерывания беременности. Возможности негормональной реабилитации  
О.В. Грищенко, О.В. Головина .....50

- Современные стандарты терапии вульвовагинального кандидоза  
М.Ю. Сергиенко .....55

- Терапія хронічного ендометриту у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я з позицій подолання оксидативного стресу  
В.І. Пирогова, С.О. Шурпак .....60

- Беременность у пациенток с нарушением ритма сердца  
П.Н. Веропотвелян, А.Ю. Соломкина, Н.П. Веропотвелян, И.В. Гужевская, И.С. Цехмистренко .....66

- Лечение пациенток с хронической тазовой болью циклического характера  
И.В. Лахно .....71

- Алгоритм акушерских действий при истмико-цервикальной недостаточности

І.А. Жабченко, В.Ф. Олешко .....76

- Стратегії впливу на вагінальний біоценоз у жінок груп ризику  
О.М. Гопчук, О.В. Морозова .....81

## ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Клініко-діагностичні можливості своєчасного виявлення вульварних інтраепітеліальних неоплазій на сучасному етапі (огляд)  
Т.Є. Ткачук .....84

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клинико-эпидемиологические аспекты В19-парвовирусной инфекции при беременности (клиническое исследование)  
Н.П. Бондаренко, В.П. Лакатош, В.В. Белая, А.В. Аксенова .....89

## АКУШЕРСТВО

- Уровень гомоцистеина и состояние гемостаза как сопряженные маркеры благополучия фетоплацентарного обмена  
М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, И.И. Скирда, О.А. Рыжова, О.Н. Сыса .....94

- Порушення нейровегетативної регуляції і вагітність: вплив на розвиток гестаційних ускладнень  
Л.І. Воробей .....97

- Клинический взгляд на ведение беременных группы риска развития преэклампсии  
П.Н. Веропотвелян, А.Ю. Соломкина, Н.П. Веропотвелян, Н.Ю. Троян .....100

- Ефективність препарату Біолектра Магnezіум Дірект при лікувально-профілактичних заходах у вагітних з преєклампсією  
Г.І. Резніченко, Ю.М. Бессарабов, В.Ю. Потебня, К.І. Коваленко .....105

- Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у вагітних з лейоміомою матки  
М.В. Макаренко, Д.О. Говсеев, О.М. Сиса, О.В. Тянь .....111

- Співвідношення загальної маси та розмірів анатомічних окружностей в аспекті визначення тактики розродження вагітних із тазовим передлежанням плода  
І.С. Соколовська .....114

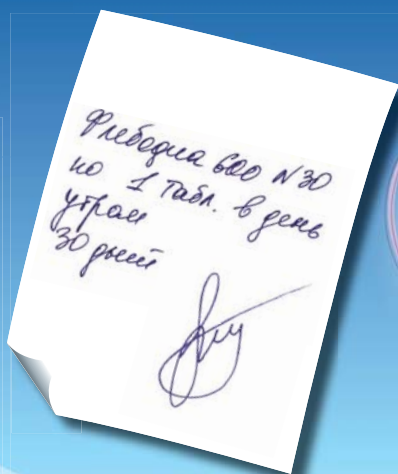
- Особливості перебігу пологів у жінок з оперованою шийкою матки  
А.Г. Корнацька, М.В. Цвігун, О.О. Ревенько .....116

- Различные виды терапии холестатического гепатоза у беременных  
М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, О.Н. Сыса, Р.В. Протас, И.И. Скирда .....120



**ХРОНІЧНА  
ВЕНОЗНА  
НЕДОСТАТНІСТЬ**

**флєбодіа®**  
600МГ Чистий діосмін



## ЕФЕКТ ВДЕНЬ ТА ВНОЧІ, ВЗИМКУ ТА ВЛІТКУ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> - Cazaubon M et al. Acceptability, efficacy and safety of two pharmaceutical forms of diosmin 600 mg in patients with chronic venous disease: a randomised comparative multicenter study. *Angiology*, 2011, vol.63, n°2

**ФЛЄБОДІА 600 МГ.** Склад лікарського засобу: 1 таблетка містить діосмін, що відповідає діосміна безводного чистого 600 мг. **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. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошеніль червону А (E 124). Препарат звичайно не рекомендується застосовувати у період годування груддю. **Побічні ефекти.** Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль. **Спосіб застосування та дози.** При хронічній лімфовенозній недостатності: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Тривалість лікування залежить від показань до застосування та від стадії захворювання. Середня тривалість лікування складає 2 місяці. При гострому геморої: 2-3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів, у разі необхідності, лікування продовжують по 1 таблетці 1 раз на добу до 1 – 2 місяців. Максимальна добова доза – 1800 мг (3 таблетки).

## ПОЛІЖИНАКС ПОЛІЖИНАКС ВІРГО

НЕОМІЦИН + ПОЛІМІКСИН В + НІСТАТИН

- Надійно та бережливо діє при бактеріальному вагініті та кандидозі <sup>1, 2, 4, 5, 9</sup>
- Діє на збудників найбільш поширених інфекцій <sup>3, 4, 5, 7, 8</sup>
- Виявляє протизапальну дію без гормонів <sup>3, 8</sup>
- Для лікування та профілактики післяопераційних та післяпологових ускладнень <sup>1, 2, 6</sup>



**БАЛАНС між ЕФЕКТИВНІСТЮ  
та ДБАЙЛИВИМ СТАВЛЕННЯМ  
до екосистеми піхви**

Дві лікарські форми для жінок різного віку

1. Bruhat M A Place association mycosiques vaginites mixtes Rev fr Gynecol Recherche en Obstétrique et Gynécologie. Paris, 10 décembre 2009.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Полижинакс и Полижинакс Вирго.

3. HAS 2009. Commission de la transparence. Avis du 1er avril 2009. Polygynax® capsule vaginale et Polygynax® Virgo capsule vaginale.

4. Serov V.N. Using Polygynax® to treat non-specific bacterial and fungal vaginitis. Russian Gynecology-Obstetrics Journal Association. 2001;1:64-67.

5. Bergogne-Bérzin E. Flores vaginales normales, vaginites et vaginoses bactériennes : diagnostic et thérapeutique. *Antibiotiques* 2007;9:139-144.

6. Summary of product characteristics (SPC) Polygynax® revised in July 2008.

7. Nosoco.tech. Mesures in-vitro de l'activité de 2 antibiotiques et d'un antifongique vis-à-vis de 17 souches bactériennes. Evaluation de leur association au sein de plusieurs spécialités pharmaceutiques à usage gynécologique. Lyon 25 février 2009.

8. Kira E.F. Multicentre, controlled, randomised comparative trial to evaluate efficacy and safety of the preparation Polygynax®, vaginal capsules and preparation Tergynan®, vaginal tablets in non-specific c vaginitis treatment. Internal report Innotech International. 2008. Russian Gynecology-Obstetrics Journal Association.

9. Vagoras A. Sestakauskas K. Occurrence of "mixed vaginitis" - evidence in literature. 6th ESIDOG Conference Leuven 28-31 August 2008. Abstract.

**LABORATOIRE  
innotech  
INTERNATIONAL**

Представництво в Україні: Київ, 01001, вул. Мала Житомирська, 6. Тел.: (044) 278 06 38, [innotech@innotech.com.ua](mailto:innotech@innotech.com.ua)

Матеріал є спеціалізованим і адресований фахівцям охорони здоров'я. Призначений для використання в професійній діяльності медичних або фармацевтичних працівників. Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або при поширенні матеріалу на спеціалізованих заходах, в першу чергу визначається Законом України «Про науково-технічну інформацію» № 33224XII від 25.06.1993г. Характеристики препарату дивіться на стор. 127

# СОДЕРЖАНИЕ 6 (102)/2015

## ГИНЕКОЛОГИЯ

- Возможности коррекции ортостазозависимой флебопатии у женщин, применяющих гормонозаместительную терапию**  
Ю.Т. Цуканов, А.Ю. Цуканов, В.Н. Баженов, И.Ф. Корниенко, В.В. Василевич.....124
- Morphofunctional conditions of the endometrium in the late reproductive age patients with infertility**  
S.M. Kornienko .....128
- Характеристика даних інструментальних методів дослідження та особливості функціональної здатності гепатоцитів у жінок з фіброміомою матки на тлі ожиріння**  
Абдулрахман Абдулбасет Мослем, Т.М. Дринь, О.М. Макарчук, С. Кантимир .....133
- Корекція гіперандрогенних порушень у жінок із синдромом полікістозних яєчників**  
Т.В. Герасимова, О.М. Гопчук .....136
- Оцінювання якості життя жінок із сексуальними дисфункціями після кесарева розтину**  
Ю.П. Вдовиченко, Н.П. Гончарук, О.Ю. Гурженко .....142
- Розлади менструальної функції у жінок з дефіцитом маси тіла**  
Л.П. Шелестова, Р.С. Аллахвердієв.....146
- Оптимізація діагностики й ендоскопічного лікування аденоміозу і порушень репродуктивної функції**  
Ю.П. Вдовиченко, І.П. Гніп, В.Д. Воробій .....149
- Личностные детерминанты качества жизни женщины позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с патологией эндометрия**  
С.М. Корниенко .....151
- Особливості стану вегетативного гомеостазу у жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я**  
Вл.В. Подольський.....157
- Гінекологічна захворюваність у жінок із ожирінням і метаболічним синдромом**  
О.А. Диндар, В.О. Бенюк .....163

## ПОДРОСТКОВАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

- Запальні захворювання органів малого таза у сексуально активних дівчат-підлітків як причина порушення репродуктивної функції у жінок фертильного віку**  
О.В. Ромащенко, Л.Ф. Яковенко, Н.О. Мироненко.....167

## БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

- Корекція проявів гіперкоагуляції у жінок з повторними невдачами використання допоміжних репродуктивних технологій**  
С.І. Жук, В.М. Воробей-Вихівська, І.М. Атаманчук.....172
- Цитогенетичні особливості сперматозоїдів у чоловіків з подружніх пар зі звичним невиношуванням вагітності**  
В.Г. Дубініна, О.М. Носенко, К.П. Головатюк .....175
- Морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія в період «вікна імплантації» у жінок з безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань внутрішніх статевих органів**  
А.Є. Дубчак, Т.Д. Задорожна, О.В. Мілевський, О.І. Довгань.....178
- Проблеми нормативно-правового регулювання планування сім'ї у ВІЛ-інфікованих жінок в Україні**  
Н.Я. Жилка, О.О. Орлова.....182
- Трубно-перитонеальне безпліддя у шлюбі: значення чоловічого фактора**  
Л.В. Суслікова, М.В. Поворознюк .....185

## ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

- Саркомы матки (заболеваемость, клиника, диагностика)**  
Е.В. Симончук, А.Б. Бойко .....189





# Bionorica®

## Порушення менструального циклу?

# Циклодинон®

- нормалізує менструальний цикл<sup>1</sup>
- відновлює гормональну рівновагу<sup>2</sup>
- не містить гормонів<sup>3</sup>



**Таблетки, вкриті оболонкою:** 1 таблетка містить 4 мг екстракту плодів прутняку звичайного нативного сухого (Fructus Agri casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об), Краплі оральні: 100 г крапель містить 0,240 г (240 мг) екстракту плодів прутняку звичайного нативного сухого (Fructus Agri casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об), **Показання.** Порушення менструального циклу (ябо безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування.** Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняку звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. **Особливі застереження.** У випадку виникнення болю або набухання молочних залоз, а також при порушенні менструального циклу рекомендується проконсультуватися з лікарем, оскільки ці симптоми можуть свідчити про захворювання, що потребує медичного дослідження. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю (може спричинити зменшення лактації). **Побічні реакції.** Після застосування лікарських засобів, які містять плоди прутняку звичайного, повідомлялось про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлунково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та свистання.

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

**Циклодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.п. № UA/0267/02/01 від 23.12.13. **Циклодинон®. Краплі оральні.** Р.п. № UA/0267/01/01 від 23.12.13.

## Розкриваючи силу рослин

## Запалення нирок? Цистит?

# Канефрон® Н

- німецька якість фітопрепарату
- значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів<sup>1-3</sup>
- потенціювання протизапальної терапії<sup>4</sup>



**Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою:** 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. **Краплі оральні:** 100 г крапель містить 29 г водноспиритового екстракту (1:1,6) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. **Показання.** Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для дуритичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту. Р.п. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

**Джерело:** 1 - Мельвель В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф. 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоровье мужчины, 3(30): 85-90.

**Виробник:** Біонорика (Німеччина)

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

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Журнал «Здоровье Женщины»  
является официальным изданием  
Ассоциации перинатологов Украины,  
которая входит в состав Ассоциации  
акушеров-гинекологов Украины

**Журнал сертифицирован для проведения непрерывного  
профессионального последипломного обучения врачей**

*Согласно Приказу № 484 от 07.07.2009 Министерства здравоохранения  
Украины «Про затвердження Змін до Положення про проведення іспитів  
на передатестаційних циклах» с 2012 года*

**в журнале введена новая форма дистанционного обучения  
врачей: обучающие лекции, в конце которых  
будут опубликованы вопросы к ним**

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

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

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

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

Врачам, приславшим 90% и более правильных ответов, будут высланы сертификаты  
Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

**Фамилии докторов, получивших сертификаты**

За правильные ответы на тесты  
к статье: «Сучасні погляди на  
етіологію, патогенез та лікування  
лейоміоми матки у жінок  
репродуктивного віку  
(Огляд літератури)»  
(А.Г. Корнацька, І.І. Ракша,  
І.С. Колесніченко, Г.В. Чубей)  
Власенко Л.В.

За правильные ответы  
на тесты к статье:  
«Оптимізація процесу  
визначення та оцінювання  
об'єму крововтрати  
в послідовий та  
післяпологовий період»  
(А.В. Чернов)

Артюх Л.П.  
Буряк М.С.  
Дидовская С.А.  
Таланкин А.Ю.

За правильные ответы  
на тесты к статье:  
«Комплексне лікування  
дисгормональних захворювань  
грудних залоз»  
(О.М. Гопчук, Т.В. Герасимова)

Артюх Л.П.  
Дидовская С.А.  
Мартынюк Т.Н.  
Садовая М.А.

**Получение данных сертификатов необходимо для прохождения аттестации,  
подтверждения врачебной категории и сертификата врача-специалиста,  
что дает право продолжать врачебную деятельность.**



# Йодомарин®

калію йодид

**ЙОД – ЩОДНЯ ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!\***



**Для задоволення підвищеної потреби у йоді у період вагітності або годування груддю**

**ВІДПУСКАЄТЬСЯ БЕЗ РЕЦЕПТУ**



- **Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю.**
- **Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози.**
- **Лікування дифузного еутиреоїдного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених, та дорослих.**

#### СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 200 (IODOMARIN® 200)

**Склад лікарського засобу:**  
Ліофілізована речовина: 1 таблетка містить калію йодиду 262 мг, що відповідає 200 мг йодиду.  
Лікарська форма: Таблетки.  
**Показання для застосування.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю, профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози.  
Лікування дифузного еутиреоїдного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених, та дорослих.  
**Противпоказання.** Наявність в анамнезі підвищеної чутливості до ліофілізованої речовини або до одного з інших компонентів препарату. Виражений гіпертиреоз, Латентний гіпертиреоз в дозах, що перевищують 150 мг йоду на добу. Наявність автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузлів щитоподібної залози у дозі від 300 до 1000 мг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокування щитоподібної залози за Пламером), Туберкульоз легень, Геморагічний діатез, Герпетичний перитит Доржінга (синдром Доржінга-Броже).  
**Побічні ефекти.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят, дітей і підлітків небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузлів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду в дозових дозах, що перевищують 150 мг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо.  
Повний перелік можливих побічних дій зазначений в інструкції для медичного застосування препарату.

**Категорія відпуску.** Без рецепта.  
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування Йодомарин® 200 від 26.01.2015 № 32  
P.L. MAU 0155/01/02  
Виробник: BERLIN-CHEMIE AG/BERLIN-CHEMIE AG,  
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.  
Пакування, контроль та випуск серії:  
Плнкер Weg 125, 12489 Берлін, Німеччина/Glienicker Weg 125, 12489 Berlin, Germany.

\* для мешканців йододефіцитних регіонів.  
UA\_Iod\_19\_2014. Затверджено до друку 26.01.2015.



Представництво виробника в Україні –  
«БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»  
Адреса: м. Київ, вул. Борознинівська, 23  
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389

# Гінофлор®

за 6 днів доліковування вагінітів і БВ  
ЗБІЛЬШУЄ КІЛЬКІСТЬ ВАШИХ ПАЦІЄНТОК,  
ЩО ВИДУЖАЛИ, **В 1,5 РАЗИ.**

**ДОВЕДЕНО\*!**



**ЛАКТОБАКТЕРІЇ**

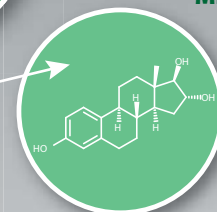
**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - продукуючі**



+

**ЕСТРІОЛ**

**мікродоза 0,03 мг**



**Тому що,**

**Лактобактерії + Естріол**

**більше, ніж**

**тільки лактобактерії**

- ✓ **ЛАКТОБАКТЕРІЇ** виконують свою роль тільки прикріпившись до вагінального епітелію
- ✓ **ЛАКТОБАКТЕРІЇ** прикріплюються тільки до зрілого вагінального епітелію
- ✓ **ЕСТРІОЛ** забезпечує дозрівання злущеного під час запального процесу епітелію піхви, щоб лактобактерії прикріпилися

\* В.Е. РАДЗИНСКИЙ, И.М. ОРДИЯНЦ, Э.С. ЧЕТВЕРТАКОВА, О.А. МИСЮНО «ДВУХЭТАПНАЯ ТЕРАПИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ» ГОУ ВПО Российской университет дружбы народов, Москва.  
Результаты российского многоцентрового исследования «Сравнительная оценка различных схем лечения вагинальных бактериальных инфекций неспецифической этиологии (БИОС)» Медиабюро StatusPraesens, 2012

medinova  
Швейцарія

[www.gynoflor.com.ua](http://www.gynoflor.com.ua)

Реклама лікарського засобу. Є протипоказання. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.  
Реєстраційне свідоцтво № UA 1851/01/01 від 17.10.14 № 730.

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я



# Діагностика багатоплідної вагітності та антенатальний догляд

(клінічна лекція)

Т.Г. Романенко, А.В. Ткаченко, О.І. Чайка

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

Багатоплідною називають вагітність, при якій в організмі жінки розвивається два плоди або більше. Народження двох та більше дітей називають багатоплідними пологами. За останні 15 років збільшилася частота багатоплідних вагітностей (БВ). Це пов'язано з частим використанням індукції овуляції, стимуляції суперовуляції в програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), включаючи екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ).

Згідно зі звітом Товариства ДРТ бази даних центру контролю за захворюваністю, національного центру даних статистики здоров'я (США) з 1980 по 1997 р., щорічна кількість пологів двійнями збільшилося на 52% (з 68 399 до 104 137), у той час як трійні збільшилися на 404% (із 1377 до 6727) [1–4].

**Головними причинами зростання кількості БВ є:**

- активне використання ДРТ (60–70% всіх БВ);
- вік жінок більше 35 років;
- розширення застосування спектра гормональних препаратів при лікуванні безпліддя, використання КОК (ребаунд-ефект);
- расовий фактор (більш плідною є негроїдна раса, менш плідною – азіатська);
- спадковість [4, 5].

З розвитком ДРТ збільшується кількість БВ, у той самий час зростає кількість факторів, що можуть негативно впливати на перебіг вагітності, материнську захворюваність і смертність, яка значно вище, ніж при одноплідній вагітності. При БВ в 3–7 разів зростає материнська захворюваність, а також пов'язані з нею матеріальні витрати на медичну допомогу, які збільшуються більше ніж на 40%, у порівнянні з одноплідною вагітністю та пологами. Крім того, період госпіталізації пролонгується більше ніж в 6 разів, що призводить до підвищення ризику нозокоміальної інфекції [6].

**Основні ускладнення БВ:**

- преєклампсія різного ступеня тяжкості;
- передчасні пологи;
- передчасний розрив плодових оболонок;
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти;
- гестаційний діабет та пієлонефрит;
- післяпологові кровотечі;
- анемія та інші [7].

Чим більша кількість плодів, тим раніше термін пологів. Згідно з даними літератури у 1/5 трієнь та у 1/2 четверень 1 дитина або більше мають церебральний параліч; при трійнях церебральний параліч  $\geq 17$  разів, аніж при одноплідній вагітності; двійні:  $\geq 4$  рази відповідно. Крім того, є помітно виражена затримка розвитку в немовлят при передчасних багатоплідних пологах. Також відзначається більш тривале перебування немовлят у відділенні неонатальної інтенсивної терапії: 1/4 двієнь (18 діб), 3/4 трієнь (30 діб), четверень (58 діб). Чим більша кількість плодів, тим вище ризик народження дітей із малою масою тіла [5].

Тактика ведення БВ може бути умовно розділена на базові й специфічні підходи. До базових підходів відносяться

профілактичні та діагностичні заходи, які повинні бути запропоновані всім вагітними із БВ. Специфічні підходи (залежно від хоріальності) відрізняються для моно- і дихоріальної двійні.

До впровадження УЗД в акушерську практику діагноз БВ нерідко встановлювали на пізніх строках або навіть під час пологів. Для розроблення правильної тактики ведення вагітності та пологів при БВ вирішальне значення має раннє (у I триместрі) визначення хоріальності (числа плацент) і діагностика самої БВ.

Дані систематичного огляду бібліотеки Кокрейна свідчать про те, що рутинне УЗД в ранніх термінах вагітності сприяє: ранньому виявленню БВ; зниженню частоти індукції пологів через переносування вагітності; збільшенню частоти переривання вагітності через аномалії розвитку плода [8, 9].

**Існуючі наукові дані дозволяють сформулювати такі рекомендації:**

- всім жінкам слід проводити УЗД в ранній термін вагітності (*достовірність рекомендації А*);
- оптимальним терміном для проведення УЗД є 10–13 тиж вагітності (*достовірність рекомендації В*);
- якщо діагностовано БВ, необхідно прикласти всі зусилля для точного визначення хоріальності (*достовірність рекомендації В*);
- якщо хоріальність точно встановити не вдається або діагноз сумнівний, УЗД має проводити більш кваліфікований фахівець [8].

Саме хоріальність (а не зиготність) визначає перебіг вагітності, її результати, перинатальну захворюваність та смертність. Найбільш несприятливою в плані перинатальних ускладнень є монохоріальна БВ, яку спостерігають в 65% випадків однойцевих двієнь. Перинатальна смертність при монохоріальній двійні, незалежно від зиготности, в 3–4 рази перевищує таку при дихоріальній [8–10].

За результатами крупного когортного дослідження (Данія, 2008 рік) монохоріальна двійня в порівнянні з дихоріальною супроводжується достовірно більш високим ризиком:

- перинатальної смерті (11,6% при монохоріальній і 5,0% при дихоріальній);
- внутрішньоутробної загибелі плода після 32 тиж;
- тяжкого дискордантного розвитку плодів (дискордантність  $>20\%$ );
- некротизивного ентероколіту (NEC) [5, 10].

У монохоріальних близнюків у порівнянні з дихоріальними частота інтранатальної загибелі достовірно вище. Огляд 1051 близнюка свідчить, що монохоріальність і дискордантна маса є факторами, які достовірно пов'язані зі смертю in utero. Ці спостереження свідчать, що для перинатальних результатів має більше значення саме хоріальність двієнь, ніж зиготність [11–13].

Таким чином, точне визначення хоріальності є найбільш важливим кроком у виборі правильної тактики ведення при БВ.

**Діагностика хоріальності.** Наявність двох окремо розташованих плацент, міжплодової перегородки завтовшки більше 2 мм служать достовірним критерієм дихоріальної двійні. При виявленні єдиної «плацентарної маси» потрібно диференціювати «єдину плаценту» (монохоріальна двійня) від двох, що злилися (дихоріальна двійня). Наявність специфічних УЗ-критеріїв: Т- і  $\lambda$ -ознак, які формуються біля основи міжплодової перегородки, з високим ступенем достовірності дозволяють встановити діагноз моно- або дихоріальної двійні [8, 14].

Виявлення  $\lambda$ -ознаки при УЗД на будь-якому терміні гестації свідчить про дихоріальний тип плацентації, Т-ознаку – на монохоріальній. **Найбільш оптимальним терміном вагітності для діагностики хоріальності двієнь є 10–13 тиж гестації.** Слід ураховувати, що після 16-го тижня вагітності  $\lambda$ -ознака стає менш доступною для дослідження. На більш пізніх строках вагітності (II–III триместри) точна діагностика хоріальності можлива тільки за наявності двох окремо розташованих плацент. За наявності єдиної плацентарної маси (одна плацента або плаценти, що злилися) при сонографії часто відбувається гіпердіагностика монохоріального типу плацентації [14–16].

Пацієнтки з БВ повинні відвідувати жіночу консультацію (ЖК) частіше, ніж при одноплідній: 1 раз на місяць до 28 тиж (коли видають листок непрацездатності з вагітності і пологів); один раз на 10–14 днів до 34 тиж; 1 раз на 7–10 днів з 34 тиж [17].

Таким чином, при одноплідній вагітності кількість відвідувань ЖК становить у середньому 10–12, а при багатоплідній – 15–17. У всіх випадках, коли БВ супроводжується ускладненнями і вимагає більш інтенсивного антенатального спостереження, графік відвідувань може бути індивідуалізований [18]. Перше УЗД в 10–13 тиж: визначають: а) життєздатність; б) хоріальність; в) товщину шийної складки (анеуплоїдія) для монохоріальної вагітності (МХ) – синдром фетофетальної трансфузії (СФФТ) і дискордантного росту: з 16 тиж і надалі 1 раз на 2 тиж; д) наявність вроджених вад розвитку. Наступне УЗД проводять у 20–22 тиж (структурні аномалії).

БВ супроводжується підвищенням частоти гестаційної гіпертензії, прееклампсії і еклампсії. При цьому у персонороджучих зазначена захворюваність в 5 разів більша, а у тих, які народжують повторно, – в 10 разів більша, ніж при одноплідній вагітності. Деякі автори повідомляють про те, що частота гестаційної гіпертензії вище при монозиготній двоплідній вагітності, однак інші автори цього не виявили. Часте відвідування ЖК сприяє ранньому виявленню гіпертензії.

Незважаючи на те що часто проводиться рутинний скринінг вагітних на наявність гестаційного діабету, подібна практика ґрунтується на суперечливих доказах, – одні автори припускають підвищення ризику гестаційного діабету при БВ, інші – ні [19].

Одна із цілей ведення БВ – вчасно розпізнати плід (плоди), малий для гестаційного віку (МГВП). УЗ-фетометрія при БВ може бути високочутливим показником при прогнозуванні МГВП, однак ця процедура не завжди доступна. Вимірювання висоти стояння дна матки (ВДМ) – метод, який широко використовують для виявлення МГВП при одноплідній вагітності.

Повідомляють, що чутливість цього показника варіює між 62% і 86% і навіть 95%. Порівняння чутливості вимірювання ВДМ і чутливості УЗД-оцінки окружності живота плода як скринінг-тесту на визначення МГВП при одноплідній вагітності не показало значних відмінностей (76% і 83% відповідно) [20].

На підставі низки популяційних досліджень були побу-

довані графідограми для БВ. Так, у найбільш крупному дослідженні (Швейцарія) була запропонована графідограма, обчислена за допомогою сучасних статистичних методів на основі даних по великій сукупності пар близнюків з досить точно визначеним гестаційним віком. Середній показник ВДМ у даному дослідженні був значно більший на кожному тижні, ніж зареєстровані показники ВДМ при одноплідній вагітності. У 18 тиж гестаційного віку середня ВДМ була приблизно 20 см та збільшувалася майже вдвічі до 36-го тижня вагітності [20].

Було виявлено, що ВДМ збільшується лінійно, а гестаційний строк (ГС) був запропонований у якості мітки для 50-го процентиля:  $ВДМ (см) = \text{тижнів ГС} + 10\% \text{ ГС}$ , що легко запам'ятовується і може використовуватися в клінічній практиці для оцінювання росту плода, особливо у випадках, коли УЗД є недоступним. Перевагою вимірювання ВДМ є те, що це простий, недорогий і неінвазивний метод, доступний на будь-якому рівні надання допомоги [20].

**Профілактика анемії та прееклампсії.** Вагітним з багатоплідністю після 12-го тижня гестації призначають превентивну протианемічну терапію (пероральне вживання залізовмісних препаратів у дозі 60–100 мг/добу й фолієвої кислоти – 400 мкг/добу протягом 6 міс). Застосування препаратів заліза в зазначених дозах і в сполученні з фолієвою кислотою, достовірно знижує частоту виявлення рівня гемоглобіну 100 мг/л і менше на пізніх строках вагітності і може знижувати потребу в гемотрансфузії у післяпологовий період [21, 22].

Частота розвитку прееклампсії у жінок при багатоплідності досягає 45%. При БВ прееклампсія, як правило, виникає раніше і має більш тяжкий перебіг, ніж при одноплідній вагітності. Оскільки прееклампсія асоціюється з високою материнською та перинатальною захворюваністю та смертністю, а ефективним методом лікування є тільки розродження, то основні зусилля медичних працівників повинні бути спрямовані на ПРОФІЛАКТИКУ гіпертензивних розладів під час БВ. На сьогоднішній день є незаперечні дані (докази рівня А), що свідчать про високу ефективність вживання низьких доз аспірину та препаратів кальцію для профілактики прееклампсії. Додатки кальцію в дозі 1 г/добу з 16 тиж вагітності, у порівнянні з плацебо, знижують ризик: високого артеріального тиску (АТ) на 30%; прееклампсії – на 54%. Максимальний ефект спостерігається в групі високого ризику (ожиріння, гіпертонічна хвороба і т.д.) – частота прееклампсії знижується на 80%. Комбінований показник материнської захворюваності та смертності достовірно знижується на 20%. Вживання низьких доз аспірину (50–150 мг/добу) з 20 тиж вагітності супроводжується статистично достовірним помірним зниженням частоти прееклампсії на 13%. Вочевидь, кальцій є більш ефективним, але використання аспірину як препарату, який до того ж зменшує ризик утворення тромбів, може бути більш доцільним у вагітних з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок, вадами серця, протезами клапанів серця тощо [23–25].

**Профілактика передчасних пологів.** При БВ найбільший ризик, якому піддаються діти, – це передчасне народження, що трапляється у 30–50% випадків БВ. Передчасні пологи трапляються в 43,6% випадків всіх пологів двійнею, у порівнянні з 5,6% при одноплідній вагітності. Ризик передчасних пологів вище при монохоріальній двійні, ніж при дихоріальній: 9,2% монохоріальних двієнь народжуються раніше 32 тиж ГС, у порівнянні з 5,5% дихоріальних двієнь. Ризик передчасного народження ще вищий за наявності більшої кількості плодів і досягає 80% при вагітності трійнею. Було проведено систематичний огляд для оцінювання ефективності антенатального скринінгу на наявність інфекцій нижніх статевих шляхів, а також їх лікування для



зменшення частоти передчасних пологів і пов'язаної з ними захворюваністю [19].

Були включені усі опубліковані та неопубліковані рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), які оцінюють один з описаних методів скринінгу на наявність інфекцій нижніх статевих шляхів у порівнянні з відсутністю скринінгу. Результат, який відслідковується, – передчасні пологи. Існують докази найвищого рівня достовірності, що програми скринінгу та лікування вагінальних інфекцій у вагітних зменшують частоту передчасних пологів і народження недоношених дітей з малою масою тіла.

**Пренатальне введення кортикостероїдів.** Введення кортикостероїдів матерям супроводжується покращанням результату для немовлят, при призначенні жінкам раніше 34 тиж вагітності, коли існує ризик передчасних пологів у наступні 48 год. Неясно, чи існує необхідність введення великих доз кортикостероїдів при БВ. Декілька рандомізованих досліджень, що проводять у цей час, оцінюють необхідність призначення повторних доз кортикостероїдів жінкам, що не народили передчасно, по закінченні 7 днів, як що усе ще існує ризик передчасних пологів [19].

**Профілактична госпіталізація та ліжковий режим.** У минулому, профілактична госпіталізація для дотримання ліжкового режиму рекомендувалася як можливий спосіб зменшення частоти передчасних пологів серед жінок з двійнею. Однак, Кокранівський систематичний огляд РКД, виявив, що госпіталізація збільшує ймовірність передчасних пологів у порівнянні з жінками, які не були госпіталізовані. Роль госпіталізації та ліжкового режиму для вагітних з трійнею – менш певна, – невелике рандомізоване дослідження, проведене серед 19 жінок, припускає тенденцію до більш тривалої вагітності й більшої маси плодів при народженні у госпіталізованих жінок [19].

**Профілактичне призначення токолітиків.** Профілактичне використання бета-міметиків для попередження передчасних пологів при БВ було оцінено у РКД та мета-аналізі. Результати свідчать про відсутність ефекту в зниженні частоти передчасних пологів при БВ, тому профілактичне використання бета-міметиків не може бути рекомендоване для рутинного використання. Профілактичне застосування 17-альфа-гідроксипрогестерону капроату не виявило статистично значущої різниці в зниженні частоти передчасних пологів при БВ, передчасного розриву плодових оболонок, перинатальної смерті (після виключення ВВР плода), респіраторного дистресу немовлят або гіпербілірубінемії [19].

**Шов на шийку матки.** Роль профілактичного накладання шва на шийку матки для попередження передчасних пологів при БВ було оцінено в РКД. Мета-аналіз чотирьох РКД, у яких вивчали ефективність шва на вкорочену шийку матки (визначалась як довжина менше 25 мм у трьох дослідженнях, та менше 15 – у одному), продемонстрував наступне. Шов на вкорочену шийку матки є ефективним при ОДНОПЛІДНІЙ вагітності, оскільки знижує ризик передчасних пологів до 35 тиж на 26% у порівнянні з групою, якій не накладали шов, якщо в анамнезі були передчасні пологи, – на 40%; якщо в анамнезі була втрата вагітності у II триместрі – на 43%. Але у групі жінок з БВ шов на вкорочену шийку супроводжувався достовірним підвищенням ризику передчасних пологів до 35 тиж більш ніж у 2 рази (*рівень достовірності A*) [26].

**Навчання вагітних моніторингу скоротливої активності матки.** Навчання вагітних моніторингу скоротливої активності матки раніше рекомендувалося як метод раннього визначення і діагностики передчасних пологів, що сприяло використанню токолітичної терапії для профілактики передчасних пологів. Результати невеликого РКД серед 45 жінок свідчать про скорочення частоти передчасних пологів. Од-

нак аналіз підгруп серед 844 жінок, вагітних двійнею, у яких навчання МСАМ і щотижневе спілкування із середнім медичним персоналом порівнювали з навчанням МСАМ і щоденним спілкуванням із середнім медичним персоналом, виявив протилежний ефект, зі збільшенням частоти позапланових відвідувань ЖК і більш широким застосуванням токолітичної терапії [19].

**УЗ-цервікометрія.** Визначення довжини шийки матки за допомогою УЗД рекомендується як метод для оцінювання ризику передчасних пологів. При цьому методом оцінювання стану шийки матки служить трансвагінальна цервікометрія. Довжина шийки матки залишається відносно постійною до III триместру вагітності. Оцінка довжини шийки матки в підгрупі жінок з БВ показала, що довжина шийки матки менше 25 мм пов'язана з мимовільними передчасними пологами до 32 тиж вагітності 95%, до 35 тиж ГС 95% і до 37 тиж ГС 95%. Залишається не з'ясованим, як часто слід проводити визначення довжини шийки матки. Ураховуючи брак ефективних втручань для попередження мимовільних передчасних пологів, неясно також, чи несе ця інформація більше користі, ніж шкоди [19, 27].

Незважаючи на те що трансвагінальне УЗД довжини шийки матки дозволяє передбачити ризик передчасних пологів, немає ніяких доказів того, що ця інформація може бути використана, щоб зменшити вірогідність передчасних пологів та пролонгувати вагітність. Однак трансвагінальна цервікометрія дає підстави для: своєчасного визначення належного лікувального закладу для розродження; своєчасного проведення курсу профілактики РДС кортикостероїдами; саме ці заходи мають доведену ефективність у покращанні перинатальних наслідків та зниженні неонатальної захворюваності та смертності. Тісний зв'язок між довжиною шийки матки й ризиком передчасних пологів не поширюється на жінок, яким була проведена операція на шийці матки, у результаті якої вона була вкорочена [28, 29].

**Специфічні підходи до антенатального догляду при БВ.** Виділяють два різновиди двійні: двояйцеву (дизиготну) і однайцеву (монозиготну). При однайцевій двійні запліднюється одна яйцеклітина. Кількість плацент, що формуються, при цьому типі двійні залежить від строку поділу єдиної заплідненої яйцеклітини. Якщо поділ відбувається протягом перших 72 год після запліднення (до стадії морули), то формуються два ембріони, два амніони, два хоріона/плаценти. Міжплодова перегородка, як і при двояйцевій двійні, складається із чотирьох шарів. Таку однайцеву двійню також називають **дихоріальною діамніотичною (ДХДА)**.

Якщо поділ яйцеклітини відбувається в інтервалі 3–8 доби після запліднення (на стадії бластоцисти), то формуються два ембріони, два амніони, але один хоріон/плацента. Міжплодова перегородка при цьому складається із двох шарів амніона. Такий тип однайцевої двійні називають **монохоріальним діамніотичним**.

При розподілі яйцеклітини відбувається в інтервалі 8–13 днів після запліднення формуються один хоріон і два ембріони, оточені єдиною амніотичною оболонкою, тобто міжплодова перегородка відсутня. Таку однайцеву двійню називають **монохоріальною моноамніотичною (МХМА)**. Результатом поділу заплідненої яйцеклітини в більш пізній термін (після 13-го дня), коли вже сформовані ембріональні диски, є зрощені двійні.

Таким чином, дихоріальною може бути як двояйцева, так і однайцева двійня, у той час як монохоріальною – тільки однайцева [29].

**Ведення ДХДА вагітності.** УЗД (фетометрія) в 26, 30, 33, 36 тиж. Вибір способу розродження й тактики ведення пологів в 34–36 тиж. Пологи у вагітної з БВ мають відбува-

тися в лікувальних закладах III рівня, якщо діагностують ускладнення (фетальне або материнське) – потрібна госпіталізація в спеціалізований перинатальний центр. В окремих закладах II рівня можна проводити розродження вагітних із двійнею за наявності умов (персонал, інфраструктура, устаткування) для надання екстреної допомоги матері й дітям.

Немає достатніх доказів, щоб визначити оптимальний час для пологів як для дихоріальних двійнь. Дослідницька група Британської Королівської Колегії Акушерства й Гінекології (RCO) внесла пропозицію про те, що при дихоріальній двійні методи розродження й ведення пологів слід обговорювати на 34–36-у тижні ГС. Розродження варто запланувати на 37–38-й тижень вагітності (якщо немає показань для більш раннього розродження).

Доступні ретроспективні дані свідчать про підвищення ризику несприятливого результату вагітності для двійнь зі збільшенням гестаційного строку, при цьому найменший ризик перинатальної смертності й захворюваності існує на 36-у і 38-у тижнях вагітності. Кокрейновський систематичний огляд з оцінювання ролі планового розродження при двоплідній вагітності після 37-го тижня ГС, виявив одне РКД з Японії. На 37-у тижні вагітності жінок методом сліпого відбору (рандомізація) розподіляли на тих, у кого буде застосовано індукцію пологів, і тих, у кого буде застосовано вичікувальну тактику ведення. Дослідження не виявило статистично значущих розходжень в результатах між цими двома методами ведення, однак воно було недостатньо великим, щоб виявити клінічно важливі відмінності.

На даний час немає доступної інформації, достатньої для підтримки загальноприйнятої практики планового розродження в 37 тиж у жінок із двійнею, які не мають інших ускладнень. Це питання вивчають у мультицентровому рандомізованому дослідженні, що проводиться в цей час, координуваному Відділенням клінічних випробувань в області акушерства й перинатології в Університеті Аделаїди (Австралія) [30, 32].

**Ведення МХМА вагітності.** При моноамніотичних двійнях зростає ризик ускладнень і внутрішньоутробної загибелі внаслідок СФФТ, порушення кровообігу при колізії (сплетення з утворюванням вузлів) пупкових канатиків між

собою. Крім того, при монохоріальній двійні є підвищений ризик структурних аномалій (від 15% до 20%). Загальна смертність при моноамніотичних двійнях може сягати 50–60%. Комбінація двох УЗД – у I триместрі та у 16 тиж, покращує виявлення ускладнень з боку плода при монохоріальній діамніотичній двійні.

Ультразвукове оцінювання стану плодів слід проводити кожні 2–3 тиж при неускладненій монохоріальній вагітності, починаючи з 16 тиж. УЗД між 16-м і 24-м тижнями спрямовується, насамперед, на виявлення СФФТ. Після 24 тиж вагітності, коли рідко трапляються перші ознаки СФФТ, основна мета – виявити сповільнений ріст плода, – конкордантний або дискордантний.

Опубліковані звіти когортичних досліджень ґрунтуються на режимах відвідувань ЖК, які коливаються від 1 разу на тиждень до 1 разу на місяць. За відсутності будь-яких явних доказів економічної ефективності рекомендується режим відвідувань – кожні 2–3 тиж при неускладненій монохоріальній двоплідній вагітності. Дані відвідування повинні містити в собі, як мінімум, вимірювання окружності живота, ехограму головного мозку кожного із плодів, з або без вимірювання окружності голови, вимір максимального вертикального карману амніотичної рідини, дослідження параметрів кровообігу пупкової артерії (після 24 тиж).

При монохоріальній двійні слід націлитися на вагінальне розродження, якщо немає загальноприйнятих, специфічних клінічних показань до кесарева розтину, таких, як сідничне передлежання одного із плодів або попередній кесарів розтин. Пологи варто спланувати на 36–37 тиж вагітності, якщо немає показань до більш раннього розродження.

При неускладненій монохоріальній діамніотичній двійні (без затримки розвитку плода або СФФТ) може існувати більш високий ризик антенатальної загибелі плода, незважаючи на інтенсивне спостереження за станом плода. Немає достатніх доказів, щоб визначити оптимальний вибір часу для пологів як для монохоріальних. Дослідницька група Британської Королівської Колегії Акушерства та Гінекології (RCOG) внесла пропозицію про те, що при вагітності монохоріальною двійнею метод розродження й ведення пологів повинні обговорюватися на 32–34-у тижні ГС. Розродження слід запланувати на 36–37-й тижень вагітності [31, 32].

### Сведения об авторах

**Романенко Тамара Григорьевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: romanenko.tamara@yandex.ru

**Ткаченко Андрей Владимирович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Чайка Оксана Ивановна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Golombok S et al. The European study of assisted reproduction families: family functioning and child development. *Human Reproduction*, 1996, 11:2324–2331.
2. Olivienne F et al. Follow-up of a cohort of 422 children aged 6 to 13 years conceived by in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 1997, 67:284–289.
3. Tempelton A, Morris JK. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *New England Journal of Medicine*, 1998, 339:573–577.
4. Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. *Human Reproduction*, 2000, 15:1856–1864.
5. Multiple Pregnancy. *Epidemiology, Gestation & Perinatal outcome*. Edited by I. Blickstein and L.G. Keith 2005.
6. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 56, October 2004.
7. Акушерство: Национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
8. Neilson JP. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 4.
9. ACOG Practice Bulletin № 101. *Ultrasonography in Pregnancy*. *Am J Obstet Gynecol*. Vol.113, № 2, Part 1, february 2009.
10. Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, Bode CL, Koopman Esseboom C, Visser GH. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. 2008 Jan;115(1):58-671.
11. Cheung YB, Yip P, Karlberg J. Mortality of twins and singletons by gestational age. *Am J Epidemiol* 2000;152:1107–1116.
12. Evidence-based care of women with a multiple pregnancy // Dodd JM, Best Pract Res ClinObstetGynaecol, 2005.
13. Machin GA. Placentation in multiple births. *Twin Res* 2002; 4:150–155.
14. Elizabeth A. Pector, M.D.Spectrum Family Medicine, S.C. & Jean Kollantai President and Founder, Center for Loss in Multiple Birth. 2007.
15. Management of Multiple pregnancy: Labor and Delivery /Ayres A, ObstetGynecolSurv. 2005



16. Multiple Pregnancy. Epidemiology, Gestation & Perinatal outcome. Edited by I. Blickstein and L. G. Keith / 2005 Informa UK Ltd. – 946 p.

17. Dodd J.M., Crowther C.A. Specialised antenatal clinics for women with a multiple pregnancy to improve maternal and infant outcomes Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 4.

18. Crowther C.A. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4.

19. Evidence-based care of women with a multiple pregnancy // Dodd JM, Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2005.

20. Staub D. et al. Reference curves of symphysis-fundus height in twin pregnancies. European Journal of

Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 128 (2006) 236–242.

21. Mahomed K. Iron and folate supplementation in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001;(2).

22. Standards for Maternal and Neonatal Care. Standard #1.8. WHO, Geneva, 2006.

23. Ruano R, Fontes RS, Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin: a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. Clinics. 2005; 60 (5):407-414.

24. Hofmeyr GJ, et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database Syst. Rev. 2002;(1).

25. Міністерство охорони здоров'я України Наказ № 676 від 31.12.2004 р. 1.1. Гіпертензивні розлади під час вагітності.

26. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasound: meta-analysis of trials using individual patient-level data. Obstet Gynecol. – 2005 Jul;106 (1):181–189.

27. Sangkomkarnhang US, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2.

28. Ultrasound Cervical Assessment in Predicting Preterm Birth. Society of Obstetricians and Gynaecologists of

Canada (SOGC). Clinical practice guidelines. №102, 2001.

29. Consensus views arising from the 50th StudyGroup: Multiple Pregnancy. RCOG, 2006.

30. Lewi L, Lewi P, Diemert A, et al. The role of ultrasound examination in the first trimester and at 16 weeks' gestation to predict fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies. Am J ObstetGynecol 2008;199:493.e1-493.e7.

31. Management of monochorionic twin pregnancy. RcoG.Green-top Guideline No. 51. December 2008.

32. МОЗ України від 08.04.2015 № 205 «Про затвердження Порядку надання медичної допомоги жінкам з багатоплідною вагітністю»

Статья поступила в редакцию 14.06.2015

## ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. Що вважається провідними чинниками зростання частоти багатопліддя в світі?

- А. Активне використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ)
- В. Розширення застосування спектра гормональних препаратів при лікуванні безпліддя
- С. Вік жінок більше 35 років, спадковість, расовий фактор
- D. Усе наведене вище.

2. Монозиготні близнюки можуть мати:

- А. Один хоріон, один амніон
- В. Два хоріона, два амніона
- С. Один хоріон, два амніона
- D. А, В, С.

3. Чи може бути однояйцева двійня дихоріальною діамніотичною?

- А. Ні, не може
- В. Так, якщо поділ єдиної заплідненої яйцеклітини відбувається протягом перших 72 год
- С. Так, якщо поділ єдиної заплідненої яйцеклітини відбувається в інтервалі 3–8 діб після запліднення.

4. Як часто слід відвідувати жіночу консультацію (ЖК) вагітним із багатопліддям?

- А. До 10–12 відвідувань
- В. До 15–17 відвідувань

5. Коли слід виконувати перше ультразвукове дослідження (УЗД) і що при цьому має бути встановлено?

- А. При першому зверненні жінки для визначення кількості ембріонів, їхньої життєздатності
- В. У 12 тиж для визначення кількості ембріонів, їхньої життєздатності, хоріальності.
- С. У 10–13 тиж для визначення кількості ембріонів, їхньої життєздатності, товщини комірцевого простору та наявності вроджених вад розвитку у кожного з них, хоріальності, точного терміну гестації.

6. Які методи не є ефективними для профілактики передчасних пологів при багатоплідній вагітності (БВ)?

- А. Госпіталізація та ліжковий режим, шов на шийку матки
- В. Профілактичне призначення токолітиків
- С. Скринінг та лікування бактеріального вагінозу, трихомоніазу та кандидозу, включаючи безсимптомних жінок
- D. А та В

7. Які специфічні ускладнення багатоплідної вагітності є найбільш поширеними?

- А. СФФТ та дискордантний розвиток плодів
- В. Затримка росту одного/двох плодів
- С. Антенатальна загибель одного з плодів
- D. А, В, С

8. У чому полягає специфічний підхід до ведення монохоріальної двійні?

- А. УЗД з 12-го тижня вагітності кожні 2–3 тиж
- В. УЗД з 16-го тижня вагітності кожні 2–3 тиж
- С. У 32–34 тиж вибір способу розродження та тактики ведення пологів; розродження у повних 36–37 тиж (за відсутності показань до більш раннього розродження)
- D. В, С.

9. У чому полягає специфічний підхід до ведення дихоріальної двійні?

- А. УЗД з 16-го тижня вагітності кожні 2–3 тиж
- В. УЗД (фотометрія) в 26, 30, 33, 36 тиж
- С. У 34–36 тиж вибір способу розродження та тактики ведення пологів; елективні пологи у повних 37–38 тиж
- D. В, С.

10. В яких випадках багатоплідної вагітності ризик розвитку патології плода та його загибелі є вищим?

- А. Монохоріальний моноамніотичний тип
- В. Монохоріальний діамніотичний тип
- С. Міхоріальний діамніотичний тип
- D. А, В.

# Роль хронічного ендометриту в генезі гіперпластичних процесів ендометрія

**В.О. Бенюк, В.М. Гончаренко, О.В. Забудський, В.С. Ярмак**

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

Клінічна лікарня «Феофанія», м. Київ

У статті представлені результати обстеження 85 жінок з гіперпластичними процесами ендометрія (ГПЕ). За допомогою комплексного вірусно-бактеріологічного скринінгу встановлені особливості біотопів піхви, каналу шийки матки і характер контамінації порожнини матки у даної групи хворих. Доведена роль вірусно-бактерійних асоціацій в розвитку хронічного ендометриту у хворих з ГПЕ. Установлений взаємозв'язок між хронічним ендометритом і розвитком гіперпластичних процесів.

**Ключові слова:** гіперплазія ендометрія, поліпоз ендометрія, хронічний ендометрит.

В останні десятиліття зберігається тенденція до зростання частоти гіперпроліферативних захворювань і пухлин органів репродуктивної системи, в структурі яких важливе місце посідають гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) [3–5].

Високий ризик малігнізації, а також підвищення частоти гіперплазії і раку ендометрія за останнє десятиліття у багатьох країнах світу, в тому числі в Україні, зумовлюють актуальність цієї проблеми. Сьогодні поширеність захворюваності на рак ендометрія посідає третє місце серед злоякісних пухлин у жінок і згідно з довгостроковим прогнозом ВООЗ вже через декілька років в структурі жіночої онкологічної захворюваності буде на першому місці у більшості розвинених країн [1, 5].

Виявлення і своєчасне патогенетичне лікування ГПЕ на ранніх етапах розвитку є одним з головних заходів, що дозволяють знизити рівень захворюваності на рак тіла матки. Вирішення цих питань можливе або за рахунок розширення показань до оперативного лікування або за рахунок вивчення нових ланок патогенезу і вдосконалення консервативних патогенетичних методів лікування, що має пріоритетне значення [2].

ГПЕ розглядають як біологічний процес, що поширюється на всі ланки нейрогуморальної регуляції, включаючи генетичні і імунологічні, роль яких вивчена недостатньо. Головними причинами їхнього розвитку можуть бути ановуляція і дефіцит прогестерону, порушення процесів проліферації, в тому числі в умовах хронічного запального процесу, пригнічення процесів апоптозу і зміна рецепторного фенотипу ендометрія. За даними літератури, основною в розвитку ГПЕ є гормональна концепція захворювання, згідно з якою розвиток даної патології зумовлено підвищенням рівня естрогенів, але існує багато прихильників іншої точки зору, які вважають, що ендокринний чинник складає лише частину загальної картини [4, 10].

Важливе значення в порушенні тканинного гомеостазу ендометрія має хронічний запальний процес слизової оболонки матки – хронічний ендометрит, який є патологічним станом ендометрія, при якому в результаті персистивного ураження ендометрія інфекційним агентом виникають морфо-функціональні зміни, порушується циклічна біотрансформація ендометрія слизової оболонки матки. У сучасній

літературі широко обговорюються питання стосовно ролі хронічного запального процесу слизової оболонки матки у патогенезі ГПЕ [4, 5]. На сьогодні існує точка зору, що порожнина матки є стерильною, що запальний процес в порожнині матки може виникнути при вагінітах та інфікуванні сексуально-трансмисивними захворюваннями (трихомоніаз, гонорея, хламідіоз та інші.), при виконанні внутрішньоматкових маніпуляцій, застосуванні внутрішньоматкових контрацептивів, спринцюванні. Але існує і протилежна точка зору, що порожнина матки постійно знаходиться під впливом висхідної інфекції з нижніх відділів репродуктивного тракту і не може бути стерильною. Так, наприклад, при статевому акті, при якому сперматозоїди виконують транспортну функцію для мікроорганізмів, в тому числі і для патогенних та умовно-патогенних. Післяпологові травматичні деформації шийки матки також можуть бути причиною порушення її бар'єрної функції, створювати умови для постійної контамінації порожнини матки, що особливо набуває актуальності при ГПЕ на фоні хронічного ендометриту [7–9].

Тому вивчення особливостей поєднання ГПЕ і хронічного ендометриту, дослідження мікробіологічного складу біотопів жіночих статевих органів у жінок з ГПЕ дозволяє розкрити нові патогенетичні механізми при поєднаній патології матки.

**Мета дослідження:** визначити роль хронічного ендометриту в розвитку ГПЕ шляхом комплексного дослідження біотопу піхви, каналу шийки матки та контамінації порожнини матки.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включені 85 жінок, які знаходились на лікуванні у Центрі загальної гінекології клінічної лікарні «Феофанія» та 45 практично здорових жінок контрольної групи. Вік жінок, які увійшли до групи спостереження, коливався від 22 до 76 років і в середньому склав  $46,0 \pm 8,3$  року.

Відповідно до поставленої мети хворі були розподілені на 9 груп. Три групи сформовані з жінок з ГПЕ з розподілом за віковими періодами (табл. 1). А саме, група 1 – жінки з ГПЕ репродуктивного віку – 13 (15,3%) спостережень, група 2 – жінки з ГПЕ пременопаузального віку – 16 (18,8%) пацієнток та група 3 – жінки з ГПЕ постменопаузального віку – 14 (16,4%) випадків.

Ураховуючи наявність широкої дискусії з питань етіології та патогенезу поліпозу ендометрія (ПЕ) в світовій літературі як гіперпроліферативного процесу, сформовані ще 3 групи хворих з поліпами ендометрія відповідно до вікової градації. А саме, група 4 – 15 (17,6%) жінок репродуктивного віку з ПЕ, група 5 – 12 (14,1%) спостережень – жінки з ПЕ пременопаузального віку та група 6 – 15 (17,6%) пацієнток з ПЕ постменопаузального віку. Беручи до уваги наявність вікових особливостей в імунному та нейроендокринному статусах хворих, нами сформовано відповідно 3 вікових групи контролю (n=45) – по 15 жінок кожного вікового періоду.



Таблиця 1

Структура розподілу хворих за віковими періодами

Групи	Жінки репродуктивного віку	Жінки пременопаузального віку	Жінки постменопаузального віку
Хворі з ГПЕ (n=43)	13 (15,3%)	16 (18,8%)	14 (16,4%)
Хворі з ПЕ (n=42)	15 (17,6%)	12 (14,1%)	15 (17,6%)
Контрольна група (n=45)	15 (33,3%)	15 (33,3%)	15(33,3%)

Таблиця 2

Мікроскопічна характеристика біоценозу піхви груп дослідження (за Кіра Є.Ф., 1994)

Показник	Жінки репродуктивного віку			Жінки пременопаузального віку			Жінки постменопаузального віку		
	Група з ГПЕ	Група з ПЕ	Контрольна група	Група з ГПЕ	Група з ПЕ	Контрольна група	Група з ГПЕ	Група з ПЕ	Контрольна група
	n=13	n=15	n=15	n=16	n=12	n=15	n=14	n=15	n=15
Нормоценоз	3 23,1%	3 20,0%	5 33,3%	2 12,5%	1 8,3%	2 13,3%	1 7,1%	1 6,6%	1 6,6%
Проміжний тип	6 46,2%	4 26,7%	7 46,6%	7 43,7%	2 16,6%	8 53,3%	5 35,7%	4 26,7%	8 53,3%
Дисбіоз піхви	3 23,1%	5 33,3%	3 20,0%	5 31,2%	6 50,0%	4 26,6%	6 42,8%	7 46,6%	6 40,0%
Кольпіт	1 7,7%	3 20,0%	-	2 12,5%	3 25,0%	1 6,6%	2 13,3%	3 20,0%	-

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження згідно з регламентувальними наказами МОЗ України, включаючи комплексне дослідження біотопу піхви. Умовою для включення у дослідження була відсутність системної та локальної антибактеріальної терапії протягом останнього місяця. На другому етапі безпосередньо перед проведенням гістоскопії послідовно без розширення проводили забір матеріалу з каналу шийки матки шляхом аспірації та за допомогою стерильної одноразової щітки-зонда, забір матеріалу з порожнини матки проводили шляхом аспірації з використанням аспіраційних кюреток «Pipelle de Cornier» (Франція).

Статистичне оброблення результатів проводили за загальноприйнятими методиками з використанням критерію Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних свідчить, що в репродуктивному віці в групі жінок з ГПЕ у 3 (23,2%) пацієнток біотоп піхви характеризується нормоценозом, проміжний тип біоценозу визначений у 6 (46,2%), дисбіоз піхви встановлено у 3 (23,1%) жінок, кольпіт у 1 (7,7%) жінки. У групі жінок репродуктивного віку з поліпами ендометрія нормоценоз діагностований у 3 (20%) жінок, проміжний тип у 4 (26,7%) пацієнток, дисбіоз визначений у 5 (33,3%) жінок, кольпіт, зумовлений грибами роду *Candida* spp., у 2 (13,3%) пацієнток та трихомонадний кольпіт у 1 (6,6%) хворої. При дисбіозі піхви спостерігали високий вміст (вище референтних значень) анаеробних мікроорганізмів – *Eubacterium* spp., *Prevotella bivia*, *Prevotella melanynogenica*, *Prevotella intermedia*, *Atopobium vaginae*, *Porphyromona* spp., що характеризується як змішаний та анаеробний дисбіоз. Хворим даної категорії проведена відповідна терапія з наступним контролем біоценозу піхви.

Подібна тенденція спостерігалася і в групі жінок в пременопаузальному віці. Так, нормоценоз в групі з ГПЕ спостерігався у 2 (12,5%) жінок, проміжний тип діагностовано у 7 (43,7%) спостережень, дисбіоз піхви у 5 (31,2%) та кольпіт у 2 (12,5%) жінок.

У групі жінок пременопаузального віку з ПЕ визначали збільшення відсотку хворих з дисбіозом піхви – 6 (50,0%) спо-

стережень та з кольпітами – 3 (25,0%). Слід зазначити, що у 2 (16,4%) пацієнток кольпіт був зумовлений грибами роду *Candida* spp., в одному спостереженні діагностовано наявність трихомонадного кольпіту, що потребувало відповідного лікування. Дисбіоз в даній віковій групі характеризувався наявністю аеробних асоціацій – *Enterobacteriace* spp., *Streptococcus* spp., облигатних анаеробів – *Eubacterium* spp., *Prevotella bivia*, *Prevotella melanynogenica*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella intermedia*, *Veilonella parvula*, *Porphyromonas* spp., *Porphyromonas* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Mobiluncus* spp., факультативних анаеробів – *Corynebacterium aquaticum*. При цьому спостерігали збільшення вмісту даних анаеробних мікроорганізмів вище референтних значень в багатокомпонентній комбінації мікроорганізмів.

Дослідження стану біоценозу піхви у жінок пременопаузального віку контрольної групи показало, що у 2 (13,3%) жінок діагностовано нормоценоз, також виявили значно більший відсоток спостережень з проміжним типом біоценозу – 8 (53,3%) пацієнток. Кольпіт, зумовлений грибами роду *Candida* spp., в контрольній групі даного вікового періоду спостерігали лише у 1 (6,6%) жінки, що було приводом для відповідного лікування (табл. 2).

Біоценоз піхви у жінок постменопаузального віку характеризувався атрофічними змінами слизової оболонки піхви, зменшенням загальної бактеріальної маси – при нормі  $10^6-10^8$  КУО/мл визначали  $10^3-10^5$  КУО/мл; зменшенням лактобактерій, збільшенням вмісту анаеробно-аеробних асоціацій. Нормоценоз спостерігався в однаковому відсотку у всіх трьох групах, так, у жінок з ГПЕ даний показник склав – 1 (7,1%), в групі з ПЕ та в контрольній групі по 1 (6,6%) відповідно. Проміжний тип у жінок з ГПЕ склав 5 (35,7%) спостережень, тоді як в групі з ПЕ – 4 (26,7%) випадки, що значно менше, ніж в групі контролю – 8 (53,3%). Дисбіоз піхви визначений у 6 (42,8%) жінок з ГПЕ, у 7 (46,6%) пацієнток з ПЕ та у 6 (40,0%) жінок контрольної групи. Кольпіти спостерігалися у 2 (13,3%) хворих з ГПЕ та у 3 (20,0%) пацієнток з ПЕ. Мікроорганізми представлені такими групами: *Eubacterium* spp., *Prevotelabivia*, *Prevotella melanynogenica*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas* spp., *Porphyromonas* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Mobiluncus* spp., *Streptococcus agalactiae*.

Таблиця 3

Вірусно-бактеріальна структура вмісту каналу шийки матки за результатами дослідження методом ПЦР

Групи	Жінки репродуктивного віку			Жінки пременопаузального віку			Жінки постменопаузального віку		
	Група з ГПЕ	Група з ПЕ	Контрольна група	Група з ГПЕ	Група з ПЕ	Контрольна група	Група з ГПЕ	Група з ПЕ	Контрольна група
	n=13	n=15	n=15	n=16	n=12	n=15	n=14	n=15	n=15
ВПГ I та II	4 30,8%	6 40,0%	2 13,3%	3 18,8%	7 58,3%	3 20,0%	1 7,1%	2 13,3%	1 6,6%
Вірус Епштейна-Бар	3 23,1%	4 26,6%	-	2 12,5%	5 41,6%	2 13,2%	1 7,1%	4 26,6%	-
ЦМВ	1 7,7%	2 13,3%	-	3 18,8%	1 8,3%	2 13,2%	2 14,3%	3 20%	-
ВПЛ 33	-	2 13,3%	-	-	-	-	1 7,1%	-	-
ВПЛ 35	-	1 6,6%	-	-	-	-	-	1 6,6%	-
ВПЛ 45	-	-	-	1 6,25%	-	-	-	-	-
ВПЛ 18	1 7,7%	2 13,3%	-	-	2 16,6%	-	1 7,1%	1 6,6%	-
Mycoplasma hominis	2 15,4%	-	-	-	1 8,3%	-	1 7,1%	1 6,6%	-
Mycoplasma genitalium	-	2 13,3%	-	-	1 8,3%	-	-	-	-
Ureaplasma parvum	2 15,4%	3 20%	1 6,6%	1 6,3%	2 16,6%	-	-	1 6,6%	1 6,6%
Trichomonas vaginalis	-	1 6,6%	-	-	1 8,3%	-	-	-	-
Chlamydia trachomatis	-	2 13,3%	-	1 6,3%	2 16,6%	-	1 7,1%	2 13,3%	-
Candida albicans	3 23,1%	3 20%	1 6,6%	2 12,5%	1 8,3%	-	2 14,3%	3 20%	1 6,6%

Таблиця 4

Бактеріальна структура вмісту каналу шийки матки за результатами бактеріологічного дослідження

Групи	Жінки репродуктивного віку			Жінки пременопаузального віку			Жінки постменопаузального віку		
	Група з ГПЕ	Група з ПЕ	Контрольна група	Група з ГПЕ	Група з ПЕ	Контрольна група	Група з ГПЕ	Група з ПЕ	Контрольна група
	n=13	n=15	n=15	n=16	n=12	n=15	n=14	n=15	n=15
Streptococcus spp	-	1 6,6%	-	-	1 8,3%	-	2 14,3%	4 26,6%	1 6,6%
Bifidobacterium spp	1 7,7%	1 6,6%	-	-	-	-	1 7,1%	2 13,3%	-
E.coli	2 15,4%	3 20%	1 6,6%	1 6,3%	2 16,6%	1 6,6%	1 7,1%	3 20%	2 13,3%
Prevotella spp.	1 7,7%	3 20%	-	2 12,5%	5 41,6%	-	3 21,4%	4 26,6%	-
Veillonella spp.	1 7,7%	2 13,3%	-	3 18,8%	3 25%	-	-	2 13,3%	1 6,6%
Porphyromonas spp.	-	-	-	-	1 8,3%	-	-	1 6,6%	-
Peptostreptococcus spp.	1 7,7%	3 20%	1 6,6%	1 6,3%	2 16,6%	1 6,6%	2 14,3%	1 6,6%	1 6,6%
Gardnerella vaginalis	2 15,4%	2 13,3%	1 6,6%	2 12,5%	2 16,6%	1 6,6%	2 14,3%	4 26,6%	1 6,6%
Atopobium vaginae	-	2 13,3%	-	3 18,8%	1 8,3%	1 6,6%	-	2 13,3%	-

Беручи до уваги той факт, що шийка матки є першим бар'єром для висхідної інфекції, нами проведено бактеріологічне дослідження каналу шийки матки методом ПЦР та шляхом бактеріологічних посівів по аеробній та анаеробній технологіям.

Аналіз отриманих даних свідчить, що у 18 (21,1%) хворих спостерігалася відсутність позитивної ПЦР та росту мікроорганізмів вмісту каналу шийки матки 66 (78,9%) вста-

новлено наявність широкого спектра вірусно-бактеріальних асоціацій (табл. 3).

Комплексний вірусно-бактеріальний скринінг показав, що найчастіше в каналі шийки матки зустрічалися вірусно-бактеріальні асоціації, при цьому 2–3-компонентне сполучення визначалося найчастіше. З вірусних інфекцій найчастіше визначали вірус простого герпесу 1-го та 2-го типів,



Таблиця 5

**Вірусно-бактеріальна структура аспірату порожнини матки за результатами дослідження методом ПЦР**

Групи	Жінки репродуктивного віку			Жінки пременопаузального віку			Жінки постменопаузального віку		
	Група з ГПЕ	Група з ПЕ	Контрольна група	Група з ГПЕ	Група з ПЕ	Контрольна група	Група з ГПЕ	Група з ПЕ	Контрольна група
	n=13	n=15	n=15	n=16	n=12	n=15	n=14	n=15	n=15
ВПГ I та II	2 15,4%	5 33,3%	1 6,6%	2 12,5%	4 33,3%	2 13,2%	2 14,3%	3 20%	1 6,6%
Вірус Епштейна-Бар	1 7,7%	3 20,0%	-	1 6,3%	4 33,3%	-	1 7,1%	1 6,6%	-
ЦМВ	1 7,7%	2 13,3%	-	2 12,5%	1 8,3%	1 6,3%	2 14,3%	1 6,6%	-
ВПЛ 18	-	-	-	-	2 16,6%	-	-	-	-
Mycoplasma hominis	1 7,7%	-	-	-	1 8,3%	-	2 14,3%	1 6,6%	-
Mycoplasma genitalium	-	2 13,3%	-	-	1 8,3%	-	1 7,1%	2 13,3%	-
Ureaplasma parvum	2 15,4%	1 6,6%	1 6,6%	1 6,3%	2 16,6%	-	-	1 6,6%	-
Chlamydia trachomatis	-	16,6%	-	-	2 16,6%	-	-	1 6,6%	-

Таблиця 6

**Бактеріальна структура вмісту порожнини матки за результатами бактеріологічного дослідження**

Групи	Жінки репродуктивного віку			Жінки пременопаузального віку			Жінки постменопаузального віку		
	Група з ГПЕ	Група з ПЕ	Контрольна група	Група з ГПЕ	Група з ПЕ	Контрольна група	Група з ГПЕ	Група з ПЕ	Контрольна група
	n=13	n=15	n=15	n=16	n=12	n=15	n=14	n=15	n=15
Prevotella spp.	1 7,7%	2 13,3%	-	1 6,3%	4 30,0%	-	3 21,4%	4 26,6%	-
Veilonella spp.	-	1 6,6%	-	2 12,6%	2 16,6%	-	-	2 13,3%	-
Peptostreptococcus spp.	1 7,7%	1 6,6%	1 6,6%	-	-	-	2 14,3%	1 6,6%	-
Atopobium vaginae	-	-	-	1 6,3%	1 8,3%	-	-	1 6,6%	-

при цьому даний вірус був ідентифікований як у жінок з ГПЕ, так і в контрольних групах, що свідчить про його значну поширеність. Найбільший відсоток виявлення був у жінок пременопаузального віку з поліпами – 7 (58,3%) спостережень, що майже в три рази більше, ніж в контрольній групі жінок пременопаузального віку. У жінок репродуктивного віку спостерігали наявність вірусу простого герпесу у 6 (40%) пацієнток з ПЕ, у 4 (30,8%) – з ГПЕ та у 2 (13,3%) жінок контрольної групи, що свідчить про достовірну різницю між контрольною та основними групами.

У групі жінок постменопаузального віку була виявлена подібна тенденція, в групі з ПЕ у 2 (12,8%) жінок діагностували вірус герпесу, що в 2 рази більше, ніж у контрольній групі та в групі з ГПЕ. Слід зазначити, що з 23 жінок груп дослідження, герпесвірусна інфекція як моноінфекція спостерігалася лише у 4 (14,8%) хворих. У 19 (82,6%) жінок герпесвірусна інфекція була у вигляді сполучення 2–4-компонентної вірусно-бактеріальної асоціації.

Встановлена висока частота виявлення вірусу Епштейна-Бар (ВЕБ) в групах дослідження – 17 (20,0%) спостережень, при цьому в контрольній групі даний вірус був визначений лише у 1 (6,7%) пацієнтки в пременопаузальному віці. Максимальний відсоток інфікування хворих ВЕБ ми спостерігали в групах з ПЕ, особливо в пременопаузальному віці – 5 (41,6%) та в репродуктивному віці – 4 (26,6%) спостереження відповідно.

Цитомегаловірусна (ЦМВ) інфекція діагностована у вигляді 2–4-компонентної вірусно-бактеріальної асоціації, з

максимальним показником інфікованості в групі жінок з ПЕ в постменопаузальному віці – 3 (20,0%) та в групі жінок з ГПЕ в пременопаузальному віці – 3 (18,8%) спостереження.

Установлена висока частота наявності уреоплазм та мікоплазм в цервікальних пробах жінок з ГПЕ та ПЕ в порівнянні з контрольними групами – 17 (20,0%) спостережень з загальної групи 85 жінок.

Аналіз бактеріального компонента встановив високу частоту наявності анаеробних бактерій у складі вірусно-бактеріальних асоціацій (табл. 4). Особливо звернули увагу на присутність таких представників анаеробів, як Prevotella spp., Atopobium vaginae, Veilonella spp., Peptostreptococcus spp. та аеробів Streptococcus spp., E.coli, при цьому слід зазначити, що в кількісному вираженні визначали зменшення концентрації бактерій  $10^2$ – $10^3$  КУО/мл, в порівнянні з вагінальним біотопом.

Дослідження контамінації порожнини матки показали, що з 85 (100%) загальної кількості хворих у 33 (38,8%) визначали наявність вірусного і/або бактеріального агенту в порожнині матки.

При порівняльному аналізі стану контамінації порожнини матки та каналу шийки матки встановили, що видовий характер вірусно-бактеріальних асоціацій був подібний, але якщо в каналі шийки матки спостерігалася багатоконпонентна асоціація бактерій та вірусів, то в порожнині матки спостерігалася наявність 1–2-компонентного сполучення. Концентрація бактерій в аспіраті порожнини матки була мінімальна –  $10^2$  КУО/мл.



Гістероскопічна картина

**А – хронічний ендометрит; В – залозиста гіперплазія ендометрія; С – залозисто-фіброзний поліп ендометрія**

Вірус простого герпесу був визначений у 18 (21,7%), у 2 (15,4%) жінок з ГПЕ та у 5 (33,3%) пацієнток з ПЕ в репродуктивному віці, у 2 (12,5%) жінок з ГПЕ та у 4 (33,3%) жінок пременопаузального віку. В постменопаузальному віці герпесвірусна інфекція була визначена у 2 (14,3%) жінок з ГПЕ та у 3 (20,%) пацієнток з ПЕ. В контрольних групах серед жінок репродуктивного та постменопаузального віку було по 1 спостереженню з герпесвірусною інфекцією – по 6,6% відповідно та в контрольній групі серед жінок пременопаузального віку було визначено 2 (13,2%) спостереження з наявністю вірусу герпесу в порожнині матки.

Привертає увагу висока частота інфікованості ВАБ. Так, з 42 (49,4%) хворих, у яких встановлено інфікування порожнини матки, у 10 (11,7%) доведена наявність даного вірусу. ЦМВ спостерігався у 9 (10,5%) хворих, у вигляді 2–3-компонентної вірусно-бактеріальної асоціації. Вірус папіломи людини спостерігався в 2 (2,3%) спостереженнях в сполученні з анаеробними бактеріями. Наявність уреоплазм та мікоплазм в аспіраті з порожнини матки була встановлена у 18 (21,7%), з них *Ureaplasma parvum* – у 7 (8,2%) спостереженнях, *Mycoplasma genitalium* – 6 (7,1%) спостережень та *Mycoplasma hominis* – 5 (5,9%) спостережень. В контрольних групах виявлена *Ureaplasma parvum* лише в 1 (1,1%) спостереженні. *Chlamydia trachomatis* – виявлена у 6 (7,1%) спостереженнях переважно у хворих з ПЕ.

Анаеробні мікроорганізми роду *Prevotella* spp. визначені в порожнині матки у 15 (17,65) хворих та не визначалися в контрольних групах. Бактерії роду *Veilonella* spp. виявлені у 7 (8,2%) спостереженнях, переважно у хворих з ПЕ. В порожнині матки у 6 (7,1%) хворих з ГПЕ виявлені бактерії роду *Peptostreptococcus* spp. Слід зазначити, що дані бактерії визначені і у 1 хворої контрольної групи репродуктивного віку. Бактеріальний скринінг встановив наявність бактерії *Atorobium vaginae* в порожнині матки у 3 (3,5%) жінок груп дослідження, в контрольних групах дана бактерія в порожнині матки не визначалася.

Таким чином, встановлено, що у 14 (30,7%) жінок з ГПЕ

діагностують хронічний ендометрит, зумовлений вірусно-бактеріальними асоціаціями. Контамінація порожнини матки серед жінок репродуктивного віку з ГПЕ виявлена у 4 (30,8%) пацієнток, в пременопаузальному віці – у 6 (37,5%) та в постменопаузальному – у 4 (28,5%) хворих.

У групі жінок з ПЕ з 43 спостережень у 23 (53,4%) виявлено наявність контамінації порожнини матки, при цьому спостерігали збільшення як відсотку хворих з інфікованою порожниною матки, так і збільшення кількості інфекційних агентів в мікробно-вірусних асоціаціях. Серед жінок репродуктивного віку з ПЕ у 8 (53,3%) пацієнток спостерігали наявність контамінації матки, серед жінок пременопаузального – у 8 (66,6%), постменопаузального віку – у 7 (46,6%) пацієнток.

У контрольній групі контамінація порожнини матки встановлена у 4 (8,8%) хворих з 45, з них серед жінок репродуктивного віку – у 1 (6,6%) пацієнтки, пременопаузального віку – у 2 (13,2%) та постменопаузального віку – у 1 (6,6%) пацієнтки.

При порівняльному аналізі встановлено, що в групі жінок з ГПЕ спостерігається контамінація матки у 30,7% хворих, при ПЕ – у 53,4% пацієнтки, що статистично більше на 21,9% та 44,6% відповідно, ніж у групі контролю.

## ВИСНОВКИ

1. У жінок з гіперпластичними процесами ендометрія (ГПЕ) спостерігається порушення стану флори піхви в репродуктивному віці у 30% хворих, в пременопаузальному віці – у 43,8% та в постменопаузальному віці – у 57,2% пацієнток, що потребує своєчасного виявлення та етапного лікування.

2. Комплексний вірусно-бактеріальний скринінг свідчить, що 78,9% хворих з ГПЕ мали широкий спектр вірусно-бактеріальних асоціацій у каналі шийки матки, що створює передумови для інфікування порожнини матки патогенною та умовно-патогенною флорою та вірусами.

3. Установлено, що у 30,7% жінок з ГПЕ та у 53,4% хворих з поліпозами ендометрія діагностують хронічний запальний процес слизової оболонки матки, наявність якого зумовлює розвиток морфо-функціональних змін та ГПЕ.

## Роль хронического эндометрита в генезе гиперпластических процессов эндометрия

**В.А. Бенюк, В.Н. Гончаренко, А.В. Забудский, В.С. Ярмак**

В статье представлены результаты обследования 85 женщин с гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ). С помощью комплексного вирусно-бактериологического скрининга установлены особенности биотопов влагалища, канала шейки матки и характер контаминации полости матки у данной группы больных. Доказана роль вирусно-бактериальных ассоциаций в развитии хронического эндометрита у больных с ГПЭ. Установлена связь между хроническим эндометритом и развитием гиперпластических процессов.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, полипоз эндометрия, хронический эндометрит.

## The role of chronic endometritis for endometrial hyperplastic process

**V. Beniuk, V. Goncharenko, O. Zabudsky, V. Yarmak**

This paper presents diagnostic results obtained in the examination of 85 women with hyperplastic processes of endometrium. Within the given patient group peculiarities of vagina and cervical canal biotopes and uterine cavity contamination character were determined by means of a complex viral-bacteriological screening. The role of viral-bacterial associations in chronic endometritis development in patients with hyperplastic processes of endometrium was proved. It was determined that there is interrelation between chronic endometritis and hyperplastic processes.

**Key words:** endometrial hyperplasia, endometrial polyposis, chronic endometritis.



Сведения об авторах

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

**Гончаренко Вадим Николаевич** – кафедра акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7. E-mail: goncharenk@ua.fm

**Забудский Александр Васильевич** – кафедра акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-02-51

**Ярмак Виктория Сергеевна** – кафедра акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7; тел.: (044) 405-02-51

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенюк В.О. Сучасні аспекти діагностики гіперпластичних процесів ендометрію у жінок репродуктивного віку / Бенюк В.О., Курочка В.В., Винярьський Я.М., Гончаренко В.М. // Тавричеський медико-біологічний вестник. – 2011. – Том 15, № 2. – С. 20.
2. Бенюк В.О. Діагностичний алгоритм втрьшньоматкової патології із застосуванням гістероскопії у жінок репродуктивного віку / Бенюк В.О., Курочка В.В., Винярьський Я.М., Гончаренко В.М. // Здоровье женщины. – 2009. – № 6 (42). – С. 54–56.
3. Бучинская Л.Г. Морфофункциональные особенности ядер при железистой гиперплазии и раке эндометрия / Полищук Л.З., Ганина К.П. // Цитология и цитогенетика. – 1992. – № 3. – С. 3–7.
4. Дубинина В.Г. Прогнозування і рання діагностика пухлинних захворювань ендометрія. / Дубинина В.Г.: Автореф. дис. ... д-ра мед наук. – К., 2007.
5. Запорожан В.Н. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия/ Запорожан В.Н., Татарчук Т.Ф. // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 5–12.
6. Манухин И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. /Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. – М.: Мед. информ. агентство, 2001. – 131 с.
7. Обоскалова Т.А. Оказание медицинской помощи с гиперпластическими процессами эндометрия / Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Нефф Е.И., Скорнякова М.Н. – Екатеринбург, 2008 – 71 с.
8. Сухих Г.Т. Пролиферативная активность и апоптоз в гиперплазированной эндометрии / Г.Т. Сухих и др. // Акушерство и гинекология, 2005. – № 5. – С. 25–29.
9. Beniuk V. Personalized treatment strategy for atypical endometrial hyperplasia with regards to age, comorbidity and endometrial receptor status [електронний ресурс] / Beniuk V., Vyniarsky Y., Goncharenko V. // EPMA Journal 2014, 5/ (Suppl 1):A40. Режим доступу до журн. <http://www.epmajournal.com/content/5/S1/A40/abstract>
10. Beniuk V. /Assessment of endometrial receptor systems for PPPM approach for endometrial hyperplasia in reproductive age women [електронний ресурс] // Vasyi A Beniuk, Yaroslav M Vyniarskyi, Sergiy M Bashynskyi and Rostyslav V Bubnov.: EPMA Journal 2014, 5 (Suppl-1): A40. Режим доступу до журн. <http://www.epmajournal.com/content/5/S1/A39/abstract>

Статья поступила в редакцию 01.07.2015

СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»  
ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ

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

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

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

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

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

Адрес для переписки: ООО «Эксперт ЛТД», а/я 32, г. Киев 210, 04210, Украина;  
контактный телефон редакции +38 044 2302719; +38 044 4637019  
сайт [www.medexpert.com.ua](http://www.medexpert.com.ua)  
email: [pediatr@medexpert.com.ua](mailto:pediatr@medexpert.com.ua)  
контактное лицо: Шейко Ирина Александровна

# Современная концепция предменструального синдрома

**П.Н. Веропотвелян, А.А. Бондаренко, Н.П. Веропотвелян, С.А. Журавлева**  
«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

В данной статье представлен современный взгляд на предменструальный синдром. Принимая во внимание полиэтиологичность и многофакторность предменструального синдрома проведена оценка различных методов лечения. Применение оральных контрацептивов, содержащих в качестве гестагенного компонента дроспиренон, и нетрадиционных методов лечения, в частности лазеромангнитно-рефлексотерапии.

**Ключевые слова:** предменструальный синдром, оральные контрацептивы, дроспиренон, нервная булимия.

В современном здравоохранении проблема предменструального синдрома (ПМС) является одной из наиболее актуальных и социально значимых.

В последние годы появилось большое количество информации, посвященной проблеме ПМС, что демонстрирует неуклонный рост числа таких пациенток.

В этом контексте выделяется проблема диагностики пациенток, страдающих ПМС.

Согласно множеству публикаций (N. Fathizadeh и соавт., 2010, L. Lopez, 2012, H. Leminen, J. Raavonen, 2013) и других исследователей, – общепризнанное определение ПМС – это комплекс нервно-психических, обменно-эндокринных и вегетососудистых нарушений, проявляющихся во второй фазе менструального цикла и исчезающих во время или сразу после менструации [2, 3, 9].

Влияние проявлений ПМС на соматический статус и психическую сферу пациенток, риск их нервно-психической дезадаптации подчеркивают существенную значимость заболевания в медицинском и социальном аспектах.

Распространенность ПМС высокая, в структуре гинекологической заболеваемости встречается от 20% до 85%.

Многочисленные литературные источники информации [4–7] свидетельствуют о значительном снижении качества жизни и существенном влиянии на повседневную деятельность, причиняя страдания многим миллионам женщин во всем мире. Литературные данные свидетельствуют, что ни одна из существующих теорий происхождения ПМС точно не объяснила всего многообразия симптомов. Считается, что симптомокомплекс ПМС обусловлен дисбалансом уровней прогестерона, эстрогенов, пролактина, альдостерона и минералокортикоидов и, кроме того, изменением активности моноаминоксидазы.

В ряде публикаций описано, что ни одна из существующих теорий происхождения ПМС не объясняет всего многообразия симптомов, которые могут встречаться. Наиболее распространенной теорией развития ПМС является концепция, характеризующая ПМС как результат неадекватной реакции ЦНС и, прежде всего гипоталамуса на нормальные колебания уровня половых стероидных гормонов в течение менструального цикла [3, 8].

Впервые о проблеме ПМС заявил Robert Frank в 1931 г. на заседании Нью-Йоркской академии медицины, представив статью «Гормональные причины предменструальной напряженности» [1], а «предменструальный синдром» – в 1953 г. Greene и Dalton.

Как сообщает K. Yonkers и соавторы [10], данная проблема до сих пор остается загадкой, так как более 20% пациенток в популяции детородного возраста настолько чувствительны к своему менструальному циклу, что страдают от наступления его лютеиновой фазы.

T. Grady-Weliky [11] считает, что Американская психиатрическая ассоциация (APA-American Psychiatric Association) предложила определение и классификацию предменструальных расстройств с позиций психиатрических нарушений. В октябре 1998 г. издали руководство по диагностике и статистическому учету психических расстройств Американской психиатрической ассоциации (DSM IV-Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), где предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) было признано отдельной нозологической единицей (приложение В). В отличие от более распространенного ПМС, ПМДР является тяжелым инвалидирующим состоянием [8].

Последняя публикация, пятая версия DSM, была в мае 2013 г., согласно которой ПМДР была перенесена из приложения В DSM-IV в основную часть DSM-V, что более упрочило позиции ПМДР как объекта особого интереса не только гинекологов, но и психиатров. Диагностические критерии ПМДР согласно DSM-V насчитывают 11 симптомов, при этом 10 из 11 относятся к психоэмоциональным и поведенческим нарушениям.

Резолюция World Health Organization (WHO) International classification of diseases, 10<sup>th</sup> ed Geneva информирует, что согласно ICD-10, диагноз ПМС отмечают слишком много женщин, в то время как классификация DSM-V является ограничительной, что может приводить к недостаточно точной диагностике [8, 15].

В Монреале, в сентябре 2008 г. состоялась встреча международной междисциплинарной группы экспертов, которые создали Международное общество по предменструальным расстройствам (ISPM) Экспертами ISPM были рассмотрены существующие критерии, изложенные в ICD-10, DSM-IV, в королевском колледже акушеров и гинекологов (RCOG), в американском колледже акушеров и гинекологов (ACOG), и после соответствующего анализа был создан унифицированный вариант классификации и диагностики предменструальных расстройств [17].

I. Kuznetsova, V. Dil (2014) [13] считают, что в ряде случаев расстройства пищевого поведения являются неотъемлемой частью данной патологии, примерами чего служат случаи ПМС и ПМДР. Это сложный патологический симптомокомплекс нейропсихических, вегетативно-сосудистых и обменно-эндокринных нарушений, в котором сочетаются не менее 3–4 выраженных симптомов, появляющихся за 2–10 дней до менструации и исчезающих в течение первых дней менструации.

Как сообщает S. Reed и соавторы [17], среди 200 физических и психических симптомов в ПМС описаны колебания массы тела и нарушения пищевого поведения. Изменение аппетита и пищевую перверсию чаще относят в

ПМДР как к более тяжелому состоянию предменструального периода.

В 1987 г. понятие «дисфорическое расстройство поздней лютеиновой фазы» было выделено и внесено в раздел DSM-III-R, озаглавленный «Предлагаемые диагностические категории, подлежащие дальнейшему изучению». Через 7 лет рабочие группы по изучению «дисфорического расстройства поздней лютеиновой фазы» рекомендовали включить это состояние в раздел DSM-IV – Расстройства настроения без дополнительных уточнений под названием «предменструальное дисфорическое расстройство».

G.Di Giulio, E. Reissing [18] определили ПМДР как тяжелую форму ПМС, включающую физические, психологические симптомы, которые регулярно повторяются во время лютеиновой фазы менструального цикла и уменьшаются в течение нескольких дней после начала менструации. Критериями этого состояния, которое встречается у 3–8% женщин в популяции, являются следующие позиции:

**А.** На фоне большинства менструальных циклов последнего года пять или более следующих симптомов (обязательно присутствие хотя бы одного из симптомов) исследователи С. Villajejo и соавторы [19], а также другие авторы [10, 17, 18] описывают, что симптомы наблюдались наиболее продолжительное время в течение последней недели лютеиновой фазы, начинали ослабевать в течение нескольких дней после начала фолликулярной фазы и отсутствовали в течение недели после прекращения менструации:

- явно угнетенное настроение, чувство безнадежности или идеи самоуничтожения;
- заметная тревога, напряженное состояние, ощущение взвинченности;
- выраженная эмоциональная лабильность;
- гнев или раздражительность либо обострение межличностных конфликтов;
- субъективное ощущение трудности с концентрацией внимания;
- сонливость, быстрая утомляемость или заметное отсутствие энергии;
- выраженное изменение аппетита, переедание или влечение к особой пище;
- патологическая сонливость или бессонница;
- субъективное чувство потрясения или потеря контроля;
- соматические симптомы, например, болезненное нагрубание грудных желез, головная боль, боль в суставах или мышцах, вздутие живота, увеличение массы тела.

**Б.** Расстройство существенно мешает выполнять работу либо учиться или заниматься обычной социальной деятельностью и поддерживать отношения с окружающими.

**В.** Возможное обострение симптомов другого заболевания, например депрессии, панического расстройства, дистимического расстройства или расстройства личности.

**Г.** Критерии А, Б, В должны быть подтверждены проспективными ежедневными оценками в течение не менее двух циклов, последовательно сопровождающиеся симптомами (предварительный диагноз может быть установлен до этого подтверждения) [13].

J. Thomas и соавторы [20] информируют, что **единой классификационной системы расстройств пищевого поведения нет**, но в психиатрической и неврологической практике описывают более или менее сходные группы нарушений:

экстернальное, эмоциогенное и ограничительное пищевое поведение. Первые два типа относят к нарушениям, связанным с перееданием. Третью категорию расстройств психиатрическая практика рассматривает как широкий спектр состояний от нервной анорексии до нервной булимии.

A. Upanyan и соавторы (2014) [16] считают, что в настоящее время наиболее надежным и эффективным методом диагностики и количественной оценки ПМС является проспективная ежедневная оценка симптомов пациентками в социальном дневнике или менструальном календаре симптомов. Заполнение менструальных календарей симптомов имеет большое значение для оценки эффективности проведенной терапии и осуществления лечебного мониторинга. Исследователи [16] отмечают, что в последнее время появились электронные, более эффективные системы для оценки симптомов ПМС, учитывающие индивидуальные особенности пациенток (например, [www.symptometrics.com](http://www.symptometrics.com)). Целесообразно и дальше развивать систему оценки клинических проявлений в виде онлайн-регистрации симптомов с использованием многочисленных программных приложений для Windows, Android и Phone OS, что, безусловно, будет удобнее и эффективнее как для пациентки, так и для практического врача. Принимая во внимание, что пищевое поведение в ряде случаев, является причинным фактором (неотъемлемой частью болезни) ПМС.

Экстернальное пищевое поведение проявляется повышенной реакцией пациентки на внешние стимулы: накрытый стол, принимающий пищу человек, реклама пищевых продуктов и другие. При подобном типе пищевого поведения люди используют каждую возможность перекусить и не останавливаются до тех пор, пока источник продукта не иссякнет, то есть принимают пищу всегда, когда она им доступна. Основой подобного реагирования на внешние стимулы являются не только повышенное, но и медленно формирующееся, неполноценное чувство насыщения.

По мнению I. Kuznetsova и соавторов [13], при эмоциогенном пищевом поведении стимулом к приему пищи становится не голод, а эмоциональный дискомфорт: человек «заедает» свои неприятности. Эмоциогенное пищевое поведение может быть представлено пароксизмальной формой (компульсивное пищевое поведение) либо перееданием с нарушением суточного ритма приема пищи (синдром ночной еды).

K. Eddy и соавторы [21] отмечают, что ограниченные нарушения пищевого поведения характеризуются выраженной озабоченностью массой и формами собственного тела и чрезмерными попытками их контроля. При нервной анорексии поведенческая картина выглядит как сознательный от-





каз от пищи, больше всего связанной с чрезмерной полнотой. А вот нервная булимия характеризуется повторными приступами переедания при чрезмерной озабоченности контролем массы тела, что приводит пациентку к принятию таких мер, как вызывание рвоты.

Как известно, переедание и возникающее вследствие него ожирение вносят вклад в развитие дисфункции менструаций, синдрома поликистоза яичников (СПКЯ).

К. Miller (2011) [22] в своей работе отмечает, что нервная анорексия, ведущая к потере массы тела, является одной из главных причин вторичной аменореи и гипогонадотропного гипогонадизма. Нервная булимия может сопровождать дисменорею, гиперандрогению, СПКЯ, инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение. Приведенные варианты расстройств пищевого поведения во многих случаях возникают и усугубляются в предменструальный период.

Психонейроэндокринная регуляция пищевого поведения достаточно сложна, тем более в контексте гормонального контроля менструального цикла. Парасимпатическая, симпатическая и серотонинергическая системы контролируют взаимодействие между пищеварительной системой, жировой тканью и ЦНС.

Исследователи E. Keen-Rhinehart и соавторы [23] иллюстрируют, что в механизмах нервной регуляции участвует грелин, нейропептид Y, пептид YY, холецистокинин, лептин, анорексигенный обестатин, допамин, норэпинефрин, серотонин и нейтрализующие аутоантитела.

В 2013 г. в своей публикации К. Smitka и соавторы [24] установили, что сигналы насыщения и голода и, кроме того, связанные с ними психические и физические компоненты играют первостепенную роль в патогенезе расстройств пищевого поведения. Авторы сообщают, что нейроэндокринная дисрегуляция пептидов, опосредующих данные сигналы, приводит к пищевой перверсии. Так как половые стероиды способны модулировать секрецию нейропептидов, колебания их уровня могут вызвать изменение пищевого поведения.

Как известно, взаимодействие эстрогенов со структурой головного мозга подразумевает связывание этой группы стероидов с рецепторами в ядрах гипоталамуса, но со временем раскрываются новые области действия эстрогенов и их новые эффекты. Так, влияние эстрадиола на симпатическую нервную систему подвергается ингибированию фермента тирозингидроксилазы, участвующей в метаболизме катехоламинов [13]. А также, как отмечают J. Jocken, E. Blaak [25], эстрогены повышают плотность и функцию адренорецепторов 2-го типа, расположенных на адипоцитах. В свою очередь, влияние симпатической нервной системы на энергетический баланс и пищевое поведение известно от обратного: редукция симпатической активности ведет к увеличению массы тела как у животных, так и у человека.

J. Santollo и соавторы [26] отмечают, что эстрогены влияют на пищевое поведение, стимулируя чувство насыщения. Это наглядно показано в работе авторов: **у пациенток с регулярным менструальным циклом аппетит обратно зависит от уровня эстрадиола в плазме крови, резко уменьшаясь в перiovуляторный период и увеличиваясь в лютеиновую фазу.**

Из работы P. Butera [27] видно влияние эстрогенов на пищевое поведение, которое автор подтвердил результатами экспериментальных исследований на кроликах, которые подвергались овариоэктомии, после чего значительно повышается потребность в избыточном насыщении пищей. Исследователи, кроме того, проиллюстрировали взаимосвязь колебаний баланса половых гормонов с суточным расходом энергии и калорийность принимаемой еды. Так, у пациенток детородного возраста в лютеиновую фазу менструального цикла на фоне высоких концентраций прогестерона увеличиваются масса тела, общее количество употребляе-

мой пищи и содержание в ней жиров. При этом установлено, что тестостерон влияет на пищевое поведение, увеличивая аппетит и одновременно выборочно повышая содержание в рационе высококалорийных продуктов питания, но не величину каждой индивидуальной порции, как прогестерон.

I. Kuznetsova и соавторы [13] отмечают, что выбор продуктов питания, богатых углеводами, во многом обусловлен приятным для психики увеличением выработки серотонина. Рост уровня серотонина приводит к улучшению настроения и общего самочувствия женщин как раз в предменструальный период, когда у пациенток с ПМС наблюдается значительное снижение уровня нейромедиатора, ассоциированное с депрессией. Значит, пациентки неосознанно выбирают продукты питания, необходимые им для поддержания психоэмоционального состояния. Исходом таких пищевых предпочтений может стать эмоциогенное нарушение пищевого поведения с прогрессирующим увеличением массы тела.

Эти же авторы [13] считают, что половые гормоны влияют на метаболизм и рецепторы нейропептидов помимо способности действовать непосредственно на ЦНС или участвовать в метаболических процессах, происходящих в живой ткани. Наибольшее число таких наблюдений относится к лептину. По мнению A. Hirschberg (2012) [28], лептин ингибирует орексигенные (NPY/AgRP) и стимулирует анорексигенные (POMC/CART) рецепторы в гипоталамусе. Эстрогены и андрогены способны влиять на секрецию лептина. K. Nohara и соавторы, 2011 [29], проводя эксперименты на грызунах и исследования тканей человека, обнаружили рецепторы лептина в яичниках и рост продукции лептина адипоцитами под влиянием эстрадиола. Кроме того, выявлено ослабляющее действие тестостерона на анорексигенные POMC/CART нейроны в аркуатных ядрах гипоталамуса.

С другой стороны, уровень лептина прямо зависит от концентрации тестостерона в сыворотке крови, но эта зависимость проиллюстрирована у пациенток СПКЯ с ожирением, для которых гиперандрогения и гиперлептинемия характерны. Таким образом, утверждать наличие прямого влияния тестостерона на секрецию лептина преждевременно [13].

Теперь становится все яснее роль андрогенов в возникновении ограничительных нарушений пищевого поведения, таких, как нервная булимия, и здесь на первый план выходят биологически активные субстанции пищеварительного тракта. В регуляции пищевого поведения задействованы два пептида – холецистокинин и грелин как стимулирующее (грелин) и подавляющее (холецистокинин) аппетит. Холецистокинин секретируется кишечником в ответ на прием пищи и ингибирует пищевую активность у животных и человека. А грелин, напротив, стимулирует аппетит и выделяется слизистой оболочкой желудка при голодании.

D. Clegg и соавторы [30] отмечают, что в свою очередь холецистокинин ослабляет стимулирующее аппетит влияние грелина. P. Monteleone и соавторы [31] сообщают, что при булимии уровень холецистокинина снижен, а уровень грелина повышен. Исследования A. Hirschberg и соавторов [12] свидетельствуют, что половые стероиды влияют на секрецию этих пептидов. Так, эстрадиол потенцирует эффекты насыщения за счет увеличения выработки холецистокинина I-клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и проксимальным отделом тощей кишки в ответ на прием пищи. Андрогены стимулируют аппетит и у пациенток с СПКЯ выявляется редукция постпрандиальной секреции холецистокинина, ассоциированная с повышенным уровнем тестостерона.

Все приведенные выше факторы-симптомы позволяют рассматривать гиперандрогению как один из факторов нарушения пищевого поведения у пациенток. С. Sundbland и соавторы [32] считают, что данная гипотеза поддерживается

наблюдением, что использование антагониста рецепторов андрогенов флутамида приводит к уменьшению симптомов у пациенток с булимией.

В литературе описаны и другие факторы, модифицирующие пищевое поведение у пациенток. К ним относятся повышенная секреция тиреотропного гормона в ответ на тиреотропин-рилизинг-гормон, сокращенная продолжительность медленной фазы сна, изменение секреции мелатонина, редукция уровня  $\beta$ -эндорфина плазмы, сниженная секреция гормона роста и кортизола в ответ на L-триптофан, а также их повышенная секреция в ответ на введение кортикотропин-рилизинг-гормона, свидетельствующее об измененной стрессовой реакции. Повышенная концентрация пролактина влияет на их поведение – повышение аппетита. А также наблюдается уменьшение времени ночного сна.

Принимая во внимание полиэтиологичность и многофакторность ПМС, предлагаются различные методы лечения. Тактика терапии во многом зависит от преобладания тех или иных симптомов ПМС. М. Wang и соавторы в своей работе отметили, что в ходе проведения рандомизированных плацебо-контролируемых исследований было доказано, что спиронолактон в дозе 100 мг/сут, принимаемый в лютеиновой фазе, ослабляет такие симптомы, как вздутие живота, отеки, дискомфорт в грудных железах и перепады настроения [33].

Ж. Brown и соавторы [34] рекомендуют при выраженных психических проявлениях, возникающих перед менструацией у психически здоровых пациенток, психотерапевтическую коррекцию в сочетании с невысокими дозами психотропных препаратов, меньшими, чем рекомендуемые при лечении психических заболеваний [5, 34].

М. Steiner и соавторы [35] провели мета-анализ плацебо-контролируемых исследований, который показал, что наиболее эффективными при колебаниях настроения являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС – флуоксетин, пароксетин, циталопрам, сертралин), а ингибиторы обратного захвата норадреналина (ИОЗН – венлафаксин) при физических симптомах ПМС [5, 34]. Необходимо отметить, что обратимые побочные эффекты (СИОЗС) оказываются менее распространенными при интермиттирующей терапии [35].

Публикации ряда авторов [6] свидетельствуют, что СИОЗС и оральные контрацептивы можно использовать одновременно без снижения эффективности какого-либо из класса препаратов. В ходе проведения плацебо-контролируемых исследований было доказано, что некоторые транквилизаторы (алпразолам, тазепам, элениум, диазепам, бупиرون) превосходят эффект плацебо, однако оказываются менее эффективными, чем СИОЗС.

К. Wyatt и соавторы [14] продемонстрировали, что в мета-анализе 9 рандомизированных исследований (n=40) прием пиридоксина (50–60 мг/сут в течение 2–6 мес) приводил к значимому снижению симптоматики ПМС по сравнению с плацебо (ОШ – 2,32; 95% ДИ – 1,95–2,54) при отсутствии побочных эффектов.

В другом [9] многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 170 женщин были изучены эффекты сочетанного приема органической формы магния с витамином В<sub>6</sub> по сравнению с приемом только препарата магния и с группой плацебо.

К. Wyatt и соавторы [36] демонстрируют результаты систематического обзора, которые свидетельствуют, что применение препаратов прогестерона в терапии ПМС неэффективно и часто вызывает повторную стимуляцию симптомов.

Различные симптомы ПМС могут быть обусловлены разными причинами, однако пусковой механизм одинаков – это овуляция, соответственно подавление овуляции является патогенетически обоснованным подходом к лечению предменструальных расстройств [16].

Как известно, подавление овуляции успешно достигается путем применения оральных контрацептивов, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, ингибитора гонадотропина даназола и др.

К. Wyatt и соавторы [7] проводили рандомизированные контролируемые исследования, в которых установлено, что агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона эффективны при облегчении симптомов. Длительно действующий гонадотропин-рилизинг-гормон подавляет выработку яичниками стероидов, что приводит к «лекарственной менопаузе» и, тем самым, облегчает ПМС.

Но тем не менее, как известно, терапия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона не может продолжаться длительно вследствие выраженных нежелательных явлений и главное – снижении минеральной плотности костной ткани, что ограничивает возможности применения данного класса препаратов в терапии пациенток с предменструальными расстройствами [16].

Н. Joffe и соавторы [37], R. Sitruk-Ware [38] и R. Verma [39] проводили множество рандомизированных исследований, которые иллюстрируют выраженное уменьшение частоты и степени тяжести симптомов ПМС на фоне лечения с использованием оральных контрацептивов.

Наиболее эффективным подходом к применению оральных контрацептивов при ПМС считается использование препаратов, содержащих в качестве гестагенного компонента дроспиренон. Работы ряда авторов [38, 39] показывают, что дроспиренон подобен спиронолактону, но в то же время превосходит последний по выраженности антиминералокортикоидного эффекта. Приведенный факт имеет особую значимость с учетом того, что большинство симптомов ПМС обусловлены заинтересованностью тканей в задержке жидкости. Так, например, головная боль может быть инициирована задержкой жидкости в тканях головного мозга, масталгия и мастодиния – отеком ткани грудной железы, чувством дискомфорта внизу живота при предменструальных расстройствах – задержкой жидкости в стенке кишечника и др. [16].

W. Oelkers [4] информирует, что дроспиренон характеризуется высокой биодоступностью и не накапливается в организме при длительном приеме, что обуславливает безопасный профиль его применения. Согласно результатам исследователей [10] отличительной особенностью оральных контрацептивов, содержащих дроспиренон, от большинства других комбинированных контрацептивов является положительное влияние на психоэмоциональную составляющую при ПМС.

L. Lopez, A. Kortein, F. Helwerhorst [2] провели глубокое исследование оральных контрацептивов, содержащих дроспиренон. Авторы на основании анализа описанных клинических наблюдений у 1920 пациенток сообщают, что после 90 дней применения орального контрацептива с дроспиреноном (3 мг) и этинилэстрадиолом (20 мкг) отмечались статистически значимые уменьшения степени выраженности ухудшения производительности труда, нарушения общественной деятельности и социальной дезадаптации у пациенток с ПМС.

По мнению ряда авторов [40, 41], в данный период широкое распространение среди оральных контрацептивов, содержащих дроспиренон, получили препараты Димиа и Мидиана производителя Гедеон Рихтер (Венгрия). Препараты отличаются между собой дозой этинилэстрадиола и режимом приема: Димиа (20 мкг этинилэстрадиол + 3 мг дроспиренон, режим 24+4), Мидиана (30 мкг этинилэстрадиол + 3 мг дроспиренон, режим 21+7). Прием Димиа особенно предпочтителен у молодых пациенток (до 25 лет) вследствие минимальной гормональной нагрузки. Для уменьшения степени выраженности гормональной флюктуации и более выраженного лечебного эффекта вследствие приема оральных

контрацептивов авторы рекомендуют пролонгированный прием указанных препаратов. Следовательно, применение оральных контрацептивов, содержащих дроспиренон, в комплексной терапии ПМС патогенетически обосновано, что подтверждается статистически значимым уменьшением или исчезновением большинства симптомов ПМС, существенно улучшая качество жизни пациенток и членов их семей.

Существуют и другие способы коррекции ПМС и нарушений пищевого поведения в комплексе с КОК. Множество изложенных публикаций в данной статье свидетельствуют о гетерогенности проявлений синдрома и значимый вклад психического компонента в его патогенез и клиническую картину, практические врачи должны помнить о целесообразности мультидисциплинарного подхода в лечении таких пациенток.

В литературе продемонстрировано много различных исследований эффективности психологических методов лечения. Их можно подразделить на изменение образа жизни, например, модификация диеты, релаксация, кроме того, на специальные психотерапевтические подходы, такие, как группы поддержки и когнитивно-поведенческая терапия.

Как сообщают G. Reynolds и соавторы (2014) [42], диетические рекомендации, направленные на поддержание гомеостаза организма, находящегося в условиях стресса, и улучшение адаптивных возможностей, существуют и постоянно совершенствуются.

Среди видоизменений питания, предлагаемых для пациенток с ПМС, следует отметить сокращение употребления соли, нерафинированного сахара, продуктов, содержащих кофеин и алкоголь. Частое употребление в пищу небольших порций богатых углеводами легких закусок может повысить содержание триптофана, предшественника серотонина, а увеличение концентрации серотонина позитивно влияет на настроение.

В клинических исследованиях, оценивающих эффективность диетических изменений, были получены положительные результаты, но большинство этих исследований были неконтролируемыми [13]. S. Berga, T. Loucks [43] отмечают, что описанные модели когнитивно-поведенческой терапии ПМС успешно заимствованы у хорошо зарекомендовавших себя техник этого метода психотерапии, применяемого в том числе в гинекологической практике. Основанием такой экстраполяции стало предположение, что пациентки с ПМС могут отрицательно интерпретировать происходящие в организме физиологические изменения. Многократно повторяющееся ожидание тревоги и депрессию, особенно на фоне имеющихся психосоциальных стрессоров. Ожидаемые соматические изменения нарушают нормальные механизмы адаптации, которые рассматриваются, как неуправляемые, и дополнительно усиливают мрачные предчувствия и тревогу, вызывая чувство неизбежной потери контроля. Замкнутый круг отрицательных мыслей и самоуничижительного поведения поддерживает дезадаптивную реакцию на физиологические изменения.

I. Kuznetsova (2014) [13] считает, что особое значение имеют ранние переживания критики в свой адрес, которые вносят вклад в формирование ригидных стандартов поведения и действий и не допускают умеренных колебаний в благополучии. Когда такие колебания возникают, они могут сопровождаться дезадаптивными реакциями. Применение когнитивно-поведенческой терапии у пациенток с ПМС дало неоднородные результаты.

Краткосрочные вмешательства из четырех и менее сеансов оказались неэффективными, но сравнительные исследования иллюстрировали, что вмешательства, основанные на положениях когнитивно-поведенческой терапии, были более успешными, чем группы поддержки, релаксация и при-

менение дидрогестерона в лютеиновой фазе цикла. Автор [13] информирует, что, как и ожидалось, когнитивно-поведенческая терапия была особенно эффективной при отрицательном содержании мыслей, самообвинения и избегании.

К сожалению, нет исследований, в которых бы когнитивно-поведенческую терапию сравнивали с оптимальным лекарственным лечением ПМС, например, как отмечалось выше, с комбинированной оральной контрацепцией, заявленной в качестве терапевтического способа коррекции ПМС, агонистами гонадолиберина и другие.

A. Vane, T. Voznesenskaya [44] считают, что пациенткам с избыточной массой тела при сниженной насыщаемости, эмоциональном пищевом поведении, сопровождающемся тревожно-депрессивными расстройствами, паническими атаками, а также пациентам с нервной булимией предлагают антидепрессанты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Флуоксетин назначают в суточной дозе от 20 до 60 мг в течение 90 дней, флувоксамин в суточной дозе от 50 до 100 мг в день также в течение 3 мес. Эти же препараты рекомендуют пациенткам с ПМДР, но в то же время их эффект в отношении длительности удержания массы тела, а также уменьшения симптомов менее тяжелого по психическим проявлениям ПМС не доказан.

Как уже было отмечено, в реализации влияния антиандрогенов на центры пищевого поведения участвуют эндогенный холецистокинин и грелин. При использовании КОК с дроспиреноном (ДРСП-КОК) у пациенток с нарушенным и нормальным пищевым поведением наблюдается разная реакция секреции холецистокинина.

У женщин с булимией отмечается повышение уровня пептида, в то время как у здоровых женщин применение КОК сопровождается редукцией секреции холецистокинина. Исследователи [45] отмечают, что секреция грелина на фоне приема КОК не изменяется. Вероятно, повышение аппетита и изменение пищевых привычек, отмечаемое некоторыми здоровыми женщинами на фоне применения КОК, связано именно со снижением уровня холецистокинина. Такая реакция на контрацептив может привести к прибавке массы тела, но при использовании ДРСП-КОК (Мидиана, Димиа) эта тенденция нивелируется антиминералокортикоидным эффектом препарата.

Результаты проведенных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (РКУ), посвященных эффективности и безопасности ДРСП-КОК в сравнении с другими комбинированными гормональными контрацептивами, свидетельствуют, что прием ДРСП-КОК приводит к уменьшению массы тела [46].

Применение ДРСП-КОК в течение 6–12 мес сопровождалось редукцией массы тела с последующей стабилизацией и отсутствием возвращения к исходным показателям. Приведенные литературные данные [13] свидетельствуют, что у 15,3% пациенток отмечается уменьшение массы тела к окончанию 6-го цикла приема на 3,5–4,5 кг, и только у 2,8% выявляется увеличение массы тела на 1,8–2,3 кг.

При исходно нарушенном пищевом поведении реакция на прием ДРСП-КОК принципиально отличается и за уменьшение массы тела в случае его избытка несут ответственность центральные механизмы, модифицирующие пищевое поведение, вследствие чего уменьшается потребление пищи. Возрастающая секреция холецистокинина стимулирует анорексигенные центры, уменьшая аппетит и редукруя частоту булимических приступов. Но полностью отнестись такое влияние дроспиренона на счет антиандрогенного эффекта затруднительно.

Касаясь других антиандрогенных прогестинов, не зарегистрированы в столь благоприятном влиянии на пищевое поведение, что позволяет предположить участие в этом про-



цессе не только антиандрогенного, но и антиальдостероново-го эффекта. Значит нужно признать, что влияние дроспиренона на регуляцию пищевого поведения и жировой метаболизм до конца не изучено.

В комплексной терапии пациенток с ПМС также довольно эффективна физиотерапия – лечебная аэробика, в сочетании с гидротерапией – разнообразными приемами водолечения и массажа. Для достижения эффективности лечения огромное значение имеют различного рода физические упражнения. Индивидуально рассчитанные физические нагрузки снижают стресс, возможно, увеличивают выделение эндорфинов. Ходьба, подъем по лестнице, велосипед, бег, плавание при ПМС дают хорошие результаты, положительные эмоции.

Физиотерапевтические методы лечения привлекают все большее внимание врачей различных специальностей, поскольку такая терапия практически не вызывает осложнений, выраженных побочных действий и весьма эффективна. В поисках нетрадиционных методов лечения мы обратили внимание на иглорефлексотерапию, сущность которой заключается в воздействии на биологически активные точки (БАТ) кожи в нервно-рецепторных зонах. При указанном способе воздействия на активные биологические точки кожи

и подкожной структуры возникает поток импульсов в соответствующие отделы центральной нервной системы (ствол мозга, ретикулярную формацию, подкорковые центры, кору), вызывающей развитие общей реакции. В то же время следует отметить, что при введении иглы не исключены кровоизлияния и болезненность с попаданием ее в кровеносный сосуд или нерв. Возможность такого рода осложнений в значительной мере ограничивает применение акупунктуры у пациенток с климактерическим синдромом, так как они отмечают повышенной нервно-психической лабильностью и зачастую отказываются от нее. Кроме того, сеанс акупунктуры длится от 1 до 2 ч.

Указанные недостатки можно исключить, воздействуя на БАТ методом лазеромангнитно-рефлексотерапии (ЛМРТ), проводимым аппаратом «Барва-Пневмо» с применением фотонно-вакуумно-магнитно-лазерного массажера, разработанного НИИ, ЛБ и ЛМ (г. Харьков).

Безусловно, дальнейшее изучение эффективности комплексной терапии с другими методами коррекции, включая рефлексотерапию фотонно-вакуумно-магнитно-лазерного массажера должно заинтересовать не только гинекологов, но и специалистов, прицельно изучающих нервную систему, – психиатров, неврологов, психонейроэндокринологов.

**Сучасна концепція передменструального синдрому**  
**П.М. Веропотвелян, А.О. Бондаренко,**  
**М.П. Веропотвелян, С.А. Журавлева**

У даній статті представлений сучасний погляд на передменструальний синдром. Беручи до уваги поліетіологічність і багатofакторність передменструального синдрому проведено оцінювання різних методів лікування. Застосування оральних контрацептивів, що містять в якості гестагенного компонента дроспіренон, і нетрадиційних методів лікування, зокрема лазеромангнітно-рефлексотерапії.

**Ключові слова:** передменструальний синдром, оральні контрацептиви, дроспіренон, нервова булімія.

**The modern concept of premenstrual syndrome**  
**P.M. Veropotvelyan, A.O. Bondarenko,**  
**M.P. Veropotvelyan, S.A. Zhuravleva**

This article presents a modern view on premenstrual syndrome. Taking into account the polyetiology and multivariation of premenstrual syndrome various treatments are considered. Use of oral contraceptives containing progestin component such as drospirenone and non-traditional methods of treatment, in particular laseromagnitoflexotherapy is discussed.

**Key words:** premenstrual syndrome, oral contraceptives, drospirenone, bulimia nervosa.

**Сведения об авторах**

**Веропотвелян Петр Николаевич** – Отделение патологии репродуктивной функции человека ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, Днепропетровская область, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Бондаренко Алла Алексеевна** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, Днепропетровская область, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, Днепропетровская область, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Журавлева Светлана Анатольевна** – Лаборатория молекулярной генетики ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, Днепропетровская область, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Frank R.T. The hormonal causes of premenstrual tension. Arch. Neurol. Psychiatry. 1931; 26: 1053–7.
- Lopez L.M., Kaptein A.A., Helmerhorst F.M. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; (2): CD006586. doi: 10.1002/14651858.CD006586.pub4.
- Leminen H., Paavonen J. PMS and PMDD. Duodecim. 2013; 129(17): 1756–63.
- Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antiminerocorticoid properties: a short review. Mol. Cell. Endocrinol. 2004; 17 (1–2): 255–61.
- Rapkin A.J., Winer S.A. The pharmacologic management of premenstrual dysphoric disorder. Expert Opin. Pharmacother. 2008; 9: 1–17.
- Tuccori M., Testi A., Antonioli L., Fornai M., Montagnani S., Ghisu N. et al. Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants: a review. Clin. Ther. 2009; 31: 1426–53.
- Wyatt K.M., Dimmock P.W., Ismail K.M., Jones P.W., O'Brien P.M. The effectiveness of GnRHα with and without “add-back” therapy in treating premenstrual syndrome: a meta-analysis. Br. J. Obstet. Gynaecol. 2004; 111(6): 585–93.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin: no 15: Premenstrual syndrome. Obstet. Gynecol. 2000; 95(4, Suppl.): 1–9.
- Fathizadeh N., Ebrahimi E., Valiani M., Tavakoli N., Yar M.H. Evaluating the effect of magnesium and magnesium plus vitamin B6 supplement on the severity of premenstrual syndrome. Iran J. Nurs. Midwifery Res. 2010; 15(Suppl. 1): 401–5.
- Yonkers K.A., O'Brien P.M., Eriksson E. Premenstrual syndrome. Lancet. 2008; 371(9619): 1200–10.
- Grady-Weliky T.A. Clinical practice. Premenstrual dysphoric disorder. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 433–8.
- Hirschberg A.L., Naessén S., Stridsberg M., Byström B., Holtet J. Impaired cholecystokinin secretion and disturbed appetite regulation in women with polycystic ovary syndrome. Gynecol. Endocrinol. 2004; 19(2): 79–87.
- Kuznetsova I.V., Dil V.V. Premenstrual syndrome and eating misbehavior. Akusherstvo i ginecologiya / Obstetrics and Gynecology. 2014; 1: 5–11 (in Russian)
- Wyatt K.M., Dimmock P.W., Jones P.W., O'Brien P.M. Efficacy of vitamin B6 in the treatment of premen-

- strual syndrome: a systematic review. *Br. Med. J.* 1999; 318(7195): 1375–81.
15. World Health Organization (WHO). *International classification of diseases*. 10th ed. Geneva: WHO; 1996.
16. Unyanyan A.L., Arakelov S.E., Polonskaya L.S., Guriev T.D., Morozova V.D.. Premenstrual syndrome aspects of classification, diagnosis, and treatment. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia. City Clinical Hospital Fifty-Three, Moscow, Russia. Peoples Friendship University of Russia, Moscow.
17. Reed S.C., Levin F.R., Evans S.M. Changes in mood, cognitive performance and appetite in the late luteal and follicular phases of the menstrual cycle in women with and without PMDD (premenstrual dysphoric disorder). *Horm. Behav.* 2008; 54(1): 185–93.
18. Di Giulio G., Reissing E.D. Premenstrual dysphoric disorder: prevalence, diagnostic considerations, and controversies. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2006; 27(4): 201–10.
19. Villarejo C., Fernández-Aranda F., Jiménez-Murcia S., Pecos-Lledó E., Granero R., Penelo E. et al. Lifetime obesity in patients with eating disorders: increasing prevalence, clinical and personality correlates. *Eur. Eat Disord. Rev.* 2012; 20(3): 250–4.
20. Thomas J.J., Vartanian L.R., Brownell K.D. The relationship between eating disorder not otherwise specified (EDNOS) and officially recognized eating disorders: meta-analysis and implications for DSM. *Psychol. Bull.* 2009; 135(3): 407–33.
21. Eddy K.T., Dorer D.J., Franko D.L., Tahlilani K., Thompson-Brenner H., Herzog D.B. Diagnostic crossover in anorexia nervosa and bulimia nervosa: implications for DSM-V. *Am. J. Psychiatry.* 2008; 165(2): 245–50.
22. Miller K.K. Endocrine dysregulation in anorexia nervosa update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(10): 2939–49.
23. Keen-Rhinehart E., Ondek K., Schneide J.E. Neuroendocrine regulation of appetitive ingestive behavior. *Neuroendocr. Sci.* 2013; 7: 13.
24. Smitka K., Papezova H., Vondra K., Hill M., Hainer V., Nedvidkova J. The role of «mixed» orexigenic and anorexigenic signals and autoantibodies reacting with appetite-regulating neuropeptides and peptides of the adipose tissue-gut-brain axis: relevance to food intake and nutritional status in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int. J. Endocrinol.* 2013; 2013: 483145.
25. Jocken J.W.E., Blaak E.E. Catecholamine-induced lipolysis in adipose tissue and skeletal muscle in obesity. *Physiol. Behav.* 2008; 94: 219–30.
26. Santollo J., Katzenellenbogen B.S., Katzenellenbogen J.A., Eckel L.A. Activation of ER is necessary for estradiol's anorexigenic effect in female rats. *Horm. Behav.* 2010; 58: 872–7.
27. Butera P.C. Estradiol and the control of food intake. *Physiol. Behav.* 2010; 99: 175–80.
28. Hirschberg A.L. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas.* 2012; 71(3): 248–56.
29. Nohara K., Zhang Y., Waraich R.S., Laque A., Tiano J.P., Tong J. et al. Early-life exposure to testosterone programs the hypothalamic melanocortin system. *Endocrinology.* 2011; 152(4): 1661–9.
30. Clegg D.J., Brown L.M., Zigman J.M., Kemp C.J., Strader A.D., Benoit S.C. et al. Estradiol-dependent decrease in the orexigenic potency of ghrelin in female rats. *Diabetes.* 2007; 56(4): 1051–8.
31. Monteleone P., Fabrazzo M., Tortorella A., Martiadis V., Serritella C., Maj M. Circulating ghrelin is decreased in non-obese and obese women with binge eating disorder as well as in obese non-binge eating women, but not in patients with bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology.* 2005; 30(3): 243–50.
32. Sundblad C., Landén M., Eriksson T., Bergman L., Eriksson E. Effects of the androgen antagonist flutamide and the serotonin reuptake inhibitor citalopram in bulimia nervosa: a placebo-controlled pilot study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005; 25(1): 85–8.
33. Wang M., Hammarbäck S., Lindhe B.A., Bäckström T. Treatment of premenstrual syndrome by spironolactone: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1995; 74: 803–8.
34. Brown J., O'Brien P.M., Marjoribanks J., Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; (2): CD001396.
35. Steiner M., Pearlstein T., Cohen L.S., Endicott J., Kornstein S.G., Roberts C. et al. Expert guidelines for the treatment of severe PMS, PMDD, and comorbidities: the role of SSRIs. *J. Womens Health (Larchmt).* 2006; 15: 57–69.
36. Wyatt K., Dimmock P., Jones P., Obhrai M., O'Brien S. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: systematic review. *Br. Med. J.* 2001; 323(7316): 776–80.
37. Joffe H., Petrillo L.F., Viguera A.C., Gottschall H., Soares C.N., Hall J.E., Cohen L.S. Treatment of premenstrual worsening of depression with adjunctive oral contraceptive pills: a preliminary report. *J. Clin. Psychiatry.* 2007; 68(12): 1954–62.
38. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas.* 2008; 61(1–2): 151–7.
39. Verma R.K., Chellappan D.K., Pandey A.K. Review on treatment of premenstrual syndrome: from conventional to alternative approach. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2014; Mar 12.
40. Kuznetsova I.V., Kononov V.A. Prolonged combined oral contraceptive drospirenone in the treatment of premenstrual syndrome. *Problems of reproduction.* 2008; 4: 28–31.
41. Coffee A.L., Kuehl T.J., Willis S., Sulak P.J. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 156: 1311–9.
42. Reynolds C.J., Buckley J.D., Weinstein P., Boland J. Are the dietary guidelines for meat, fat, fruit and vegetable consumption appropriate for environmental sustainability? A review of the literature. *Nutrients.* 2014; 6(6): 2251–65.
43. Berga S.L., Loucks T.L. Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006; 1092: 114–29.
44. Vane A.M., Voznesenskaya T.G. Depression in neurological practice, M.: MIA; 2007. 265p. In Russ.
45. Naessén S., Carlström K., Byström B., Pierre Y., Hirschberg A.L. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women. *Psychoneuroendocrinology.* 2007; 32(5): 548–54.
46. Bertolini S., Elicio N., Cordera R., Gapitani G.L., Montagna G., Croce S. et al. Effects of three low-dose oral contraceptive formulations on lipid metabolism. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2007; 66(4): 327–32.

Статья поступила в редакцию 24.02.2015

# Рекомендации Европейского клуба прогестинов по профилактике и лечению гестагенами угрожающего или привычного невынашивания беременности

Adolf E. Schindler<sup>1</sup>, Howard Carp<sup>2</sup>, Rene Druckmann<sup>3</sup>, Andrea R. Genazzani<sup>4</sup>, Johannes Huber<sup>5</sup>, Jorge Pasqualini<sup>6</sup>, Karl W. Schweppe<sup>7</sup>, and Julia Szekeres-Bartho<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Institute for Medical Research and Education, University Clinic, Essen, Germany,

<sup>2</sup>Department of Obstetrics & Gynecology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel,

<sup>3</sup>Department of Gynecology, ANEMO – Menopausecenter, Nice, France

<sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pisa, Pisa, Italy

<sup>5</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Endocrinology and Reproductive Medicine, University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>6</sup>Hormones and Cancer Research Unit, Paris, France

<sup>7</sup>Endometriosis Center Ammerland, Westerstede, Germany

<sup>8</sup>Department of Medical Microbiology and Immunology, Medical School Pecs University, Pecs, Hungary

Gynecol Endocrinol, Early Online: 1–3. *Адаптировано – С.А. Шурьяк*

Эти рекомендации разработаны группой европейских экспертов и основаны на данных клинических исследований. Основная цель их создания – обобщить все доступные доказательства в общие рекомендации по профилактике или лечению невынашивания беременности, которые дадут гинекологам, акушерам и специалистам репродуктивной медицины инструкцию касательно профилактики и лечения в интересах сохранения беременностей. Это связано с тем, что ряд заявлений, мнений и рекомендаций уже опубликованных ранее по этой теме, не полностью согласованы между собой.

**Ключевые слова:** выкидыши, профилактика, прогестагены.

Европейский клуб прогестинов (ЕКП) был основан в 1996 году. С тех пор был проведен 21 симпозиум ЕКП в рамках различных конгрессов: Всемирный конгресс международного общества гинекологической эндокринологии (World Congress of the International Society of Gynecological Endocrinology), Всемирный конгресс международного общества менопаузы (World Congress of the International Menopause Society) и конгрессы европейского общества менопаузы и андропаузы (EMAS, ESG).

Кроме семи членов-основателей ЕКП (Schindler, Campagnoli, Druckmann, Huber, Pasqualini, Schweppe, Thijssen), многие эксперты были вовлечены в обсуждение (Bouchard, Genazzani, Gompel, Mueck, Sitruk-Ware, Skouby, Soederquist, Stanczyk, Zaimul).

В настоящий момент опубликованы 134 статьи в международных журналах: Gynecological Endocrinology, Journal Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Maturitas, Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation.

Эти рекомендации разработаны группой европейских экспертов и основаны на данных клинических исследований. Основная цель их создания – обобщить все доступные доказательства в общие рекомендации по профилактике или лечению невынашивания беременности, которые дадут гинекологам, акушерам и специалистам репродуктивной медицины инструкцию касательно профилактики и лечения в интересах сохранения беременностей. Это связано с тем, что ряд заявлений, мнений и рекомендаций, уже опубликованных ранее по этой теме, не полностью согласованы между собой.

Данные публикации представлены ниже:

1). Руководство Королевского колледжа акушеров и гинекологов, 2011 (Royal College of Obstetricians and Gynecologists – Guidelines, 2011 (RCOG)) [1].

2). Общество акушеров-гинекологов Индонезии, 2011 (Indonesian Obstetric and Gynecologic Society, 2011) [2].

3). Заявление Королевского колледжа акушеров-гинекологов Австралии и Новой Зеландии с последним обновлением в марте 2013 (Statement of the Australian and New Zealand Royal College of Obstetricians and Gynecologists last reviewed March 2013 (RANZCOG)) [3].

4). Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины (Practice Committee of the ASRM 2013) [4].

5). Руководство Национального института по улучшению здоровья и медицинской помощи, 2012 (NICE Guidelines 2012, Clinical guidelines) [5].

6). Руководство Национального института по улучшению здоровья и медицинской помощи, 2013 (NICE Guidelines 2013, Miscarriage – NICE CKS) [6].

7). Руководство общества акушерства и гинекологии Саудовской Аравии, 2014 (Saudi Society of Obstetrics and Gynecology Guidelines, 2014) [7].

## Термины и определения

Это руководство рассматривает два типа выкидышей:

1. Угрожающий выкидыш.

2. Рецидивирующий (привычный) выкидыш.

Диагноз угрозы прерывания беременности устанавливается у пациенткам со сроком гестации менее 20 нед, у которых наблюдалось вагинальное кровотечение без расширения канала шейки матки или укорочения шейки матки. Вагинальное кровотечение могло быть как с незначительными кровянистыми выделениями, так и с тяжелым вагинальным кровотечением от нескольких часов до нескольких дней [8]. Временной промежуток – до 24 нед беременности [6].

Диагноз рецидивирующего (привычного) выкидыша основывается на акушерско-гинекологическом анамнезе с двумя или более спонтанными выкидышами подряд (Королевский колледж акушеров и гинекологов [3]) или определяется как три или более последовательные спонтанные потери беременности [3].



*Гормональные и биохимические предпосылки*

В организме человека прогестерон является доминирующим гормоном во время беременности. Он важен не только на этапе зачатия и имплантации, но и на протяжении всей беременности вплоть до наступления родов [9, 10]. Во время I триместра беременности прогестерон продуцируется в основном желтым телом яичника, а затем функцию по продукции и секреции прогестерона начинает перенимать на себя плацента, тем самым создается так называемый лютеоплацентарный сдвиг между 8-й и 12-й неделями беременности. Во время этого сдвига значения эндогенного прогестерона могут перестать расти или даже происходит снижение его уровня [9,10]. Именно в это время чаще всего возникают клинические симптомы угрозы прерывания беременности или рецидивирующие (привычные) выкидыши. Выражаясь биологическим языком: это период, который является уязвимым в отношении эндогенной секреции прогестерона, в частности, при нарушениях лютеиново-плацентарного сдвига. Эти нарушения могут быть обусловлены либо снижением функции желтого тела, либо задержкой и/или дефицитом секреции плацентарного прогестерона [9, 10]. Кроме того, при индукции овуляции уровень прогестерона вначале может быть достаточно высоким, а затем происходит быстрое снижение прогестерона. Это приводит к кровотечению, что является клиническим проявлением угрозы прерывания беременности [10]. В целом, в течение I триместра самопроизвольный выкидыш может произойти у 10–20% беременных [11, 12]. Пониженный уровень эндогенного прогестерона наблюдается у женщин с различными факторами риска (недостаточность желтого тела; все женщины после репродуктивных процедур (ЭКО и ИКСИ); женщины с привычным выкидышем в анамнезе, а также беременные, переносящие стресс) [13].

*Терапевтический подход для беременных с угрозой прерывания беременности*

В Кокрановском обзоре, проведенном Wahabi в 2008 г. и обновленном в 2011 г. [14, 15], была рассмотрена эффективность прогестагенов для лечения угрозы выкидыша. Первый мета-анализ Wahabi от 2008 г. [14] включал только два исследования (84 участника) с вагинальным прогестероном. Первое исследование было проведено Gerhard [16], в котором сравнивали вагинальные суппозитории 25 мг прогестерона дважды в день с плацебо, оба препарата принимали до выкидыша или через 14 дней после прекращения кровотечения. Однако только у 34 из 56 женщин жизнеспособность плода была подтверждена УЗИ, поэтому они были включены в мета-анализ. Во втором исследовании сравнивали эффективность вагинального микронизированного прогестерона в виде геля 90 мг один раз в день с плацебо [17].

Все участницы соответствовали критериям включения в мета-анализ. Окончательным выводом было отсутствие доказательств эффективности применения вагинального прогестерона по сравнению с плацебо в контексте снижения риска невынашивания беременности (относительный риск 0,47; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,17–1,30). Таким образом, доказательств в поддержку рутинного применения вагинального прогестерона для лечения угрожающего выкидыша не было обнаружено. На основании немногочисленных данных этих двух исследований с методологией низкого качества автор пришел к выводу об отсутствии доказательств в поддержку рутинного применения гестагенов для лечения угрожающего выкидыша.

Wahabi обновил Кокрановский обзор в 2011 году, включив два дополнительных исследования с дидрогестероном, увеличив количество участниц с 84 до 421; данный обзор был недавно опубликован [18] и [19]. Как результат включения исследований с дидрогестероном были обнаружены доказа-

тельства снижения частоты самопроизвольного выкидыша при использовании гестагенов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (отношение рисков [ОР] 0,53; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,35–0,79). Был также сделан вывод о том, что использование прогестагенов является эффективным в лечении угрожающего выкидыша; при этом, доказательств повышения частоты случаев гипертонии, связанной с беременностью, дородовых кровоизлияний или пороков развития у новорожденных не было обнаружено. Но все же мощность мета-анализа ограничивалась исследованиями.

Третий систематический обзор, проведенный Carr [20], включил наибольшее количество участников (n=660 из пяти исследований с применением дидрогестерона) и, соответственно, дал возможность сделать более надежные выводы, чем в двух предыдущих систематических обзорах [14, 15].

Результаты данного обзора свидетельствовали о статистически значимом снижении отношения шансов для выкидыша при применении дидрогестерона по сравнению со стандартным уходом, составив 0,47 (доверительный интервал [ДИ] 0,31–0,7). Также отмечалось, что поскольку два из всех включенных исследований были опубликованы еще в 1967 г., оценить возможную системную ошибку не представлялось возможным. Однако даже после исключения данных этих двух исследований из мета-анализа было выявлено снижение частоты выкидышей в группе лечения по сравнению со стандартным медицинским уходом (отношение шансов 0,42, ДИ 0,25–0,69).

В заключение необходимо отметить, что в отношении женщин с клиническим диагнозом «угрожающий выкидыш» теперь доступны данные мета-анализов нескольких небольших исследований, которые позволяют предположить, что прогестагены, **а именно дидрогестерон**, обладают большей эффективностью в снижении частоты спонтанного выкидыша, чем плацебо или отсутствие лечения. Эти данные охватывают важнейшую область лютеоплацентарного сдвига. Рекомендуется проведение дополнительных хорошо спланированных исследований для подтверждения данных результатов.

**Рекомендация 1**

У женщин с клиническим диагнозом «угрожающий выкидыш» при применении дидрогестерона наблюдается сокращение частоты самопроизвольного выкидыша	Рекомендации на основе консенсуса [15, 20]
---	--

*Профилактика для женщин с рецидивирующим (привычным) невынашиванием в анамнезе*

В Кокрановском систематическом обзоре, проведенном авторами Haas & Ramsey [21], проанализировано использование прогестагенов для профилактики выкидыша до 20 нед беременности по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. В отношении акушерских анамнезов не применяли ограничений, а именно, данный обзор включал как пациенток с угрозой выкидыша, так и с привычным выкидышем. В обзор были включены рандомизированные или частично-рандомизированные исследования и различные составы лекарственных средств. Основные результаты свидетельствовали об отсутствии доказательств снижения частоты выкидыша при применении прогестагена и снижения частоты выкидышей в зависимости от пути введения (пероральный, вагинальный, внутримышечный) препарата при совместной оценке исследований пациенток с угрозой выкидыша и рецидивирующим выкидышем.

Был проведен субгрупповой анализ четырех исследований (n= 225), включавших женщин с рецидивирующим выкидышем (три или более выкидыша подряд): два исследова-

ния дидрогестерона [22, 23], одно исследование медроксипрогестерона и одно исследование, в котором гранулы прогестерона вводили в ягодичные мышцы. Вывод данного subgroupового анализа – прогестагенная терапия показала статистически значимое снижение частоты выкидышей по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (отношение шансов Пето [ОШ] 0,39; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,21–0,72). Однако качество методологий, используемых в данных четырех исследованиях, было низким. Статистически значимых различий между гестагенной терапией и плацебо/группой контроля в частоте преждевременных родов, смертности новорожденных или генитальных аномалий/вирилизации не было обнаружено. Ни в одном из исследований не сообщалось о неблагоприятных материнских эффектах. Недавно были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного, с параллельными группами, плацебо-контролируемого исследования под руководством Kumaг и соавторов [24], изучавшего влияние применения дидрогестерона на ранних сроках беременности на исход беременности и его корреляцию с уровнем цитокинов Th1 и Th2. Лечение проводили с момента подтверждения беременности и до 20 нед гестации. Исследование выполняли в одном из главных государственных родильных домов Индии, и его финансирование осуществлялось исключительно за счет государственных субсидий. В дополнение к 360 пациентам с тремя и больше потерями беременности в I триместре, Индийский Совет по медицинским исследованиям запросил осуществить набор 180 здоровых беременных с отсутствием

случаев выкидышей в анамнезе и, как минимум, с 1 живорождением, в качестве группы контроля. Все пациенты были включены в исследование на 4–8-й неделе беременности и находились под наблюдением до 20 нед беременности.

Исследование показало более низкую частоту выкидышей при применении дидрогестерона (6,9%) по сравнению с плацебо (16,8%; ОШ 2,4; 95% ДИ 1,3–5,9). Средний гестационный возраст при рождении был выше в группе дидрогестерона.

В заключение необходимо добавить, что в отношении женщин с тремя или более выкидышами в анамнезе в настоящее время доступны данные мета-анализов нескольких небольших исследований и крупного двойного слепого, рандомизированного, с параллельными группами, плацебо-контролируемого исследования, которые позволяют предположить, что прогестагены, **а именно дидрогестерон**, обладают большей эффективностью в снижении частоты выкидышей, чем плацебо.

**Рекомендация 2**

У женщин с клиническим диагнозом «привычное невынашивание беременности» при использовании дидрогестерона снижается частота выкидышей	Рекомендации на основе консенсуса [21, 24].
--	---

**Декларация интересов**

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage [Guideline no. 17]. London, UK; 2011.
- Indonesian Obstetric and Gynecological Society (HIFERI-POGI). Methodological guidelines for recurrent miscarriage. Jakarta; 2011.
- Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG). Progesterone support of the luteal phase and the first trimester. 2013. Available from: <http://www.ranzcog.edu.au/doc/progesterone-support-of-the-luteal-phase-and-early-pregnancy.html>.
- Practice Committee of American Society of Reproductive Medicine (ASRM). Definition of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2013;99:63.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Clinical Guideline 154. Ectopic pregnancy and miscarriage. December 2012. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/cg154>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Miscarriage Clinical Knowledge Summaries. July 2013. Available from: <http://cks.nice.org.uk/miscarriage>.
- Saudi Society of Obstetrics and Gynecology Guidelines (SOGS). National Guidelines for prevention and treatment of miscarriages. Saudi J Obstet Gynecol 2014;15:40–63.
- Coppola PT, Coppola M. Vaginal bleeding in the first 20 weeks of pregnancy. Emerg Med Clin North Am 2003;21:667–77.
- Schindler AE. First trimester endocrinology: consequences for diagnosis and treatment of pregnancy failure. Gynecol Endocrinol 2004;18:51–7.
- Schindler AE. Progestogens for treatment and pregnancy disorders. Horm Mol Biol Clin Invest 2010;3:453–460.
- Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. Hum Reprod Update 2002;8:333–43.
- Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice. BMJ 1997; 351:32–4.
- Blois SM, Joachim R, Kandil J, et al. Depletion of CD8+Cells abolishes the pregnancy protective effect of progesterone substitution with dydrogesterone in mice by altering the Th1/Th2 profile. J Immunology 2004;172:5893–9.
- Wahabi HA, Abed Althagafi NF, Elawad M. Progestogen for treating threatened miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2007; 18:CD005943.
- Wahabi HA, Fayed AA, Esmaeil SA, Al Zeidan RA. Progestogen for treating threatened miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2011; 12:CD005943.
- Gerhard I, Gwinner B, Eggert-Kruse W, Runnebaum B. Double blind controlled trial of progesterone substitution in threatened abortion. Bio Res Preg Perinatol 1987;8:26–34.
- Palagiano A, Bulletti C, Pace MC, et al. Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy. Ann NY Acad Sci 2004;1034:200–10.
- El-Zibdeh MY, Yousef LT. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. Maturitas 2009;65:S43–6.
- Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. Maturitas 2009;65:S47–50.
- Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. Gynecol Endocrinol 2012;28:983–90.
- Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD003511.
- El-Zibdeh MY. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion. J Steroid Biochem Mol Biol 2005;97:431–4.
- MacDonald RR, Goulden R, Oakey RE. Cervical mucus, vaginal cytology and steroid excretion in recurrent abortion. Obstet Gynecol 1972;40:394–402.
- Kumar A, Begum N, Prasad S, et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. Fertil Steril 2014; 102:1357–1363.

Статья поступила в редакцию 15.07.2015

# Особливості ведення медикаментозного аборт

**В.В. Камінський<sup>1</sup>, Н.Г. Прядко<sup>1</sup>, В.М. Булгакова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини, м. Київ

**Медикаментозний аборт (МА)** є сучасним та безпечним методом переривання небажаної вагітності. У статті наведені дані власних досліджень щодо переривання небажаної вагітності у 120 пацієнток методом МА, порядку проведення процедури, подальшого спостереження та отриманих результатів. Визначена ефективність та переваги переривання вагітності МА.

**Ключові слова:** небажана вагітність, аборт, безпечний аборт, медикаментозний аборт (МА), переривання вагітності.

Аборт, мимовільний або штучний, є одним з найбільш поширених явищ в акушерсько-гінекологічній практиці. Щорічно в усьому світі 46 млн жінок роблять аборт, 78% з них живуть в країнах, що розвиваються, а 22% – у розвинених. Там, де проведення аборт регламентовано законодавчо, дотримуються принципів безпечності і доступності, рідше зустрічаються ускладнення та інші небажані наслідки цієї процедури. І, навпаки, у країнах, де виконання абортів обмежене або послуги з їхнього проведення відрізняються низькою якістю чи взагалі недоступні, жінки частіше звертаються до небезпечних методів переривання небажаної вагітності. Це призводить до важких ускладнень, тривалих проблем зі здоров'ям або навіть до материнської смертності.

У сучасному світі право жінки самостійно приймати рішення про збереження чи переривання вагітності є невід'ємною складовою репродуктивного права. Тому доступ до ефективного і прийняттого обслуговування з проведення безпечного аборт є найважливішою складовою задоволення потреб жінок в охороні її репродуктивного здоров'я.

Упровадження нових досягнень медицини розширює можливості медичних працівників щодо задоволення таких потреб жінок. Особливе місце в цій роботі може бути відведене впровадженню та широкому застосуванню медикаментозного методу переривання вагітності, який стає все більш поширеним у усьому світі.

Медикаментозний аборт (МА) – це метод переривання вагітності за допомогою лікарських засобів. Найбільш ефективною схемою в усьому світі визнано використання двох препаратів: міфепристону (конкурентного інгібітора прогестерону) та мізопростолю (простагландину Е2), який безпосередньо призводить до експульсії плодового яйця.

Упровадження методу МА в клінічну практику надає можливості альтернативному хірургічному перериванню небажаної вагітності, розширює вибір як для медичних працівників, так і для пацієнток, дозволяє більш індивідуально підійти до проблеми у кожному конкретному випадку. Зокрема, застосування МА дозволяє уникнути ризиків, пов'язаних з хірургічним втручанням і анестезією, виключити можливість інфекційних ускладнень, у тому числі гепатитів В, С, ВІЛ-інфекції, зменшити антибіотиконавантаження.

Установлено, що разом з абортивною дією міфепристон має широкий діапазон терапевтичних можливостей як в області репродуктивного здоров'я, так і в лікуванні інших захворювань. Дослідження у цьому напрямку тривають і дають упевненість, що найближчим часом можливості використання препарату значно розширяться. Проте доведено, що

міфепристон не перериває ектопічну вагітність і не є лікувальним препаратом для цього стану.

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності застосування медикаментозного переривання вагітності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під наглядом у гінекологічному відділенні КМЦРПМ знаходилось 120 вагітних, які не бажали продовження вагітності з різних причин, середній вік яких складав 25,7 року (від 17 до 44 років). Серед них 107 (89,2%) пацієнток мали затримку менструації до 49 днів, а 13 (10,8%) – від 49 до 63 днів.

Надання консультативних послуг відбувалося в 3 етапи: первинне консультування, консультування щодо конкретного вибору методу переривання вагітності та консультування під час подальших візитів пацієнтки до лікаря.

Також, обов'язково надавалася інформація, що за статистикою в 2,5 – 0,9% випадків можливе неефективне переривання вагітності (прогресуюча вагітність, залишки плодового яйця) і в такому випадку треба буде спільно розглянути перехід до іншого методу, а саме вакуум- або мануальної аспірації вмісту порожнини матки з наступним призначенням антибактеріальної терапії. Після первинного консультування всі жінки свідомо обрали метод медикаментозного переривання вагітності та підписали інформовану згоду.

Обстеження та методику проведення медикаментозного переривання вагітності виконували згідно з нормативами надання медичної допомоги жіночому населенню та відповідним клінічним протоколом «Комплексна медична допомога під час небажаної вагітності» від 31.12.2010 р. № 1177 та «Про затвердження Порядку надання медичної допомоги жінці під час небажаної вагітності» від 24.05.2013 р. № 423, з обов'язковим урахуванням показань та протипоказань до методу [1, 2]. На кожному пацієнтку, що поступала до відділення для медикаментозного аборт, заповнювалась медична карта переривання вагітності (форма 003 - 1/о).

На першому етапі всі жінки в присутності лікаря приймали "Міропристон" (міфепристон) в дозі 200 мг. перорально відповідно до Рекомендацій ВООЗ (2012р.) [7].

На другому етапі пацієнтки були розділені на дві групи в залежності від шляхів введення "Міролюту" (мізопростолю), який призначався через 24 години після прийому міфепристону. Так, 22 (18,7%) пацієнтки (І група) вживали 400 мкг «Міролют» трансбукально (самостійно, удома), а 98 (81,7%) пацієнткам (ІІ група) вводили 400 мкг «Міролюту» інтравагінально (в умовах стаціонару). Жінки І групи мали зателефонувати та повідомити лікаря про свій стан (загальне самопочуття, побічні ефекти, характер кров'янистих виділень та інші скарги).

Жінки ІІ групи знаходились у стаціонарі під динамічним спостереженням до настання переривання вагітності від 3 до 6 год. Обов'язковий контрольний візит призначали через 2 тиж для оцінювання ефективності проведеної процедури.

Статистичне оброблення даних проводили методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків. Достовірність розходжень середніх величин визначали за t-критерієм Стьюдента. Розходження вважали достовірними при  $p < 0,05$ .



Таблиця 1

Дані анамнезу, гінекологічного обстеження та результати статистичного аналізу у пацієнток обох груп

Параметр	Група I	SE 1	Група II	SE 2	t	p
Першовагітні	2	6,27	21	4,14	1,64	>0,05
Повторновагітні, з них:	20	6,27	77	4,14	1,64	>0,05
одні пологи	15	10,16	54	5,02	1,15	>0,05
двоє пологів	4	8,42	18	3,91	0,02	>0,05
троє і більше пологів	1	4,55	5	2,22	0,11	>0,05
Кесарів розтин	2	6,27	8	2,77	0,14	>0,05
Переривання вагітності в анамнезі:	10	10,87	52	5,04	0,64	>0,05
з них медикаментозне	8	10,5	39	4,94	0,30	>0,05
Хронічний сальпінгофорит	7	10,16	33	4,77	0,17	>0,05
Порушення менструальної функції	2	6,27	10	3,06	0,16	>0,05
Псевдоерозія	9	10,73	34	4,81	0,53	>0,05
Фіброміома матки	1	4,55	6	2,42	0,31	>0,05

Таблиця 2

Ускладнення та дані статистичного аналізу у пацієнток обох груп

Параметр	Група I	SE 1	Група II	SE 2	t-критерій	p	
Кров'янисті виділення	помірні	19	7,5	88	3,06	0,42	>0,05
	рясні	3	7,5	10	3,06	0,42	>0,05
Больовий синдром	слабкий	16	9,72	81	3,82	0,95	>0,05
	інтенсивний	6	9,72	17	3,82	0,95	>0,05
Нудота	8	10,5	6	2,42	2,81	<0,05	
Блювання	7	10,16	5	2,22	2,57	<0,05	
Гіпертермія та запаморочення	5	9,14	10	3,06	1,3	>0,05	

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток I групи склав 31,6 року, II групи 22,3 року. Першовагітні у групах відповідно склали 2 (9,1%) і 21 (21,4%), повторновагітні – 20 (90,9%) і 77 (88,6%). При вивченні анамнезу з'ясовано, що одні пологи були у 15 жінок I групи (68,2%) та у 54 (55,1%) жінок II групи, 2 пологів було у 4 (18,2%) I групи та у 18 (18,4%) II, 3 і більше у 1 (4,6%) I групи та у 5 (5,1%) II. Кесарів розтин в анамнезі проводили 2 пацієнткам з I групи (9,1%) та 8 (8,2%) – з II групи. Переривання вагітності вже проводили 10 жінкам (45,5%) з I групи та 52 (53,1%) жінкам з II групи, з них 8 (36,4%) I групи та 39 (39,8%) II групи медикаментозним методом.

З гінекологічного анамнезу виявлено: хворі на хронічний сальпінгофорит у I групі – 7 (31,8%), у II – 33 (33,7%) жінки; порушення менструальної функції відзначали у I групі – у 2 (9,1%), у II – у 10 (10,2%) пацієнток; псевдоерозії: у I групі – у 9 (40,9%), у II – у 34 (34,7%); фіброміому матки – у I групі – у 1 (4,6%), у II – у 6 (6,12%).

Результати статистичного аналізу даних, а саме показники середньої помилки (SE), t-критерію Стьюдента та р-значення представлені в табл. 1 і 2.

Таким чином, за анамнестичними даними та результатами гінекологічного обстеження групи пацієнток були статистично ідентичні з достовірністю 95%.

Привертає увагу високий відсоток пацієнток, які вже вдруге вибрали МА як метод переривання небажаної вагітності. Так, з 10 пацієнток I групи, що вже мали аборт, 8 (80%) вибрали МА вдруге; а з 52 у II групі – 39 (75%), що свідчить про високу прийнятність методу для жінок.

Вивчення характеру кров'янистих виділень (табл. 2) свідчить про таке. У жінок I групи кров'янисті виділення

з'являлися в середньому через 60 хв від часу вживання мізопростолу і тривали в середньому 6 днів, у жінок II групи – через 30–50 хв після інтравагінального введення мізопростолу та тривали 5–6 днів. Інтенсивність кров'янистих виділень була помірною у 19 пацієнток I групи та у 88 пацієнток II групи, що склало 86,4% та 89,8% відповідно. Рясні кров'янисті виділення відзначали 3 жінки I групи та 10 з II групи, що склало 13,6% та 10,2% відповідно та потребувало адекватної медикаментозної корекції.

Отже, нами не виявлено достовірної різниці в групах між строками появи кров'янистих виділень, їхньою інтенсивністю та кількістю.

Аналіз випадків виникнення та розвитку больового синдрому показав, що безболісне медикаментозне переривання вагітності було зареєстроване у 16 пацієнток I групи та у 81 пацієнтки II групи, що склало 72,7% та 82,7% відповідно. На інтенсивний переймоподібний біль у нижній частині живота скаржились 6 жінок I групи та 17 пацієнток II групи, що склало 27,3% та 17,4% відповідно. Таким пацієнткам призначали нестероїдний протизапальний засіб зі спазмолітичною та анальгетичною метою.

Таким чином, характер больових реакцій в обох групах теж не відрізнявся, ні за частотою виникнення, ні за інтенсивністю.

Диспепсичні розлади мали такий характер: нудота у 8 жінок I групи – 36,4% та у 6 жінок II групи – 6,1%; блювання у 7 жінок I групи – 31,8% та у 5 жінок II групи – 5,1%. Це свідчить, що побічні реакції з боку травного тракту проявлялися достовірно рідше у пацієнток II групи.

Кількість жінок, що скаржились на гіпертермію та запаморочення, була однаково невисокою в обох групах: 5 пацієнток I групи – 22,7% та 10 – у II – 10,2%.

Таке ускладнення, як неповний аборт, виникло у 3 жінок, що склало 2,5% від загальної кількості таких, що були під

спостереженням. Процедура переривання вагітності цим жінкам була завершена в умовах стаціонару додатковою дозою 600 мкг «Міролюту» інтравагінально і через 2–3 год відбулося випорожнення вмісту матки, що підтверджене УЗ-контролем.

Після проведення медикаментозного переривання вагітності, запальних захворювань статевих органів та порушень менструальної функції при подальшому спостереженні протягом 3–5 міс в обох групах зафіксовано не було.

Щоб підтвердити факт завершення аборт, відсутності інфекції або будь-яких інших ускладнень на 10–14-й день в обов'язковому порядку проводили огляд пацієнтки з метою оцінювання зменшення матки до нормальних розмірів, виконувалось УЗД.

Ураховуючи те, що МА не впливає на фертильність жінки, вона може завагітніти в першому менструальному циклі після проведеного МА, і тому повинна використовувати контрацепцію при першому після аборт статевоу контакті. Усім пацієнткам в індивідуальному порядку була призначена контрацепція.

### Особенности ведения медикаментозного аборта В.В. Каминский, Н.Г. Прядко, В.Н. Булгакова

Медикаментозный аборт (МА) является современным и безопасным методом прерывания нежелательной беременности. В статье представлены данные собственных исследований относительно прерывания нежелательной беременности у 120 пациенток методом МА, порядка проведения процедуры, дальнейшего наблюдения и полученных результатов. Определены эффективность и преимущества прерывания беременности медикаментозным методом.  
**Ключевые слова:** нежелательная беременность, аборт, безопасный аборт, медикаментозный аборт (МА), прерывание беременности.

### ВИСНОВКИ

1. Метод медикаментозного переривання вагітності в ранні строки є високоефективним і склав в нашому дослідженні 97,5%, що корелюється з даними інших дослідників, а в 2,5% закінчився консервативно після призначення додаткової дози препарату.

2. Застосування низьких доз міфепристона, як шлях зниження собівартості процедури, є ефективним у разі документально підтвердженої якості препарату та дотримання умов зберігання і використання у ліцензованих лікувальних закладах.

3. Інтравагінальне введення мізопростолю (простагландину E2) достовірно знижує вірогідність розвитку та інтенсивність диспептичних побічних реакцій (нудоти та блювання) при проведенні процедури, у порівнянні з трансбукальним шляхом.

4. Медикаментозний вплив на організм при небажаній вагітності на ранніх термінах є найбільш щадним та прийнятним. Висока ефективність методу, відсутність ускладнень та швидка відновлюваність фертильності дозволяє рекомендувати його до використання, особливо у підлітків, молодих жінок та першовагітних.

### Specifics of the medical abortion V. Kaminsky, N. Pryadko, V. Bulgakova

Medical abortion (MA) is a modern and safe method of terminating the unwanted pregnancy. In the article, we present the primary research data on 120 patients that received the medical abortion, discuss the details of the procedure, subsequent observations and final results. We determine the effectiveness and benefits of the medical abortion as a method of terminating the unwanted pregnancy.

**Key words:** unwanted pregnancy, abortion, safe abortion, medical abortion (MA), termination of pregnancy.

### Сведения об авторах

**Каминский Вячеслав Владимирович** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16. E-mail: kagir@ukr.net

**Прядко Наталья Григорьевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16. E-mail: kagir@ukr.net

**Булгакова Вера Николаевна** – Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16. E-mail: kagir@ukr.net

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Наказ МОЗ України від 31.12.2010 № 1177 «Комплексна допомога під час небажаної вагітності».
2. Наказ МОЗ України від 24.05.2013 № 423 «Про затвердження Порядку надання комплексної допомоги вагітній жінці під час небажаної вагітності, форм первинної облікової документації та інструкції щодо їх заповнення».
3. Наказ МОЗ України від 13.12.2013 № 1090 «Про затвердження Плану заходів щодо впровадження проекту «Комплексна медична допомога під час небажаної вагітності» на національному рівні».

4. Белокрыницкая Т.Е., Фролова Н.И., Белокрыницкая И.А., Сухина В.В. Сравнительная оценка клинического течения медикаментозного аборта с 200 и 600 мг мифепристона: проспективное когортное исследование // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3. – С. 81–86.
5. Дикке Г.Б. Профилактика повторной? нежелательной? беременности, выбор метода контрацепции // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 4. – С. 81–87.
6. Дикке Г.Б. Толщина эндометрия не

является критерием выбора инструментальной ревизии полости матки после медикаментозного аборта // Медицинский совет. – 2010. – № 7–8. – С. 49–52.

7. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. Second edition. WHO. – 2012.
8. Grossman D. Медикаментозный аборт в первом триместре беременности: Комментарий БРЗ (последняя редакция: 3 сентября 2004 г.). Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ; Женева: Всемирная организация здравоохранения.

9. Elizabeth G. Raymond, Caitlin Shannon, Mark A. Weaver, Beverly Winikoff. First-trimester medical abortion with mifepristone 200 mg and misoprostol: a systematic review. Contraception 2013 (1); Volume 87: 26–37.
10. Faucher P, Baunot N, Madelenat P. The efficacy and acceptability of mifepristone medical abortion with home administration misoprostol provided by private providers linked with the hospital: a prospective study of 433 patients. Gynecol Obstet Fertil 2009;33:220–227.

Статья поступила в редакцию 21.04.2015

**СУЧАСНА  
АЛЬТЕРНАТИВА  
ХІРУРГІЧНОМУ АБОРТУ**

# **МИРОПРИСТОН** **та** **МІРОЛЮТ**

- **Відсутність травми статевих органів\***
- **Зменшення ризику інфекційних ускладнень\***



\*дані Національного Центру Акушерства Гінекології та Педіатрії РАМН

**Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.**

**Міропристон, таблетки.** Діюча речовина: міфепристон. Статеві гормони та засоби, які впливають на статеву сферу Антигестагенні засоби. Код АТС G02XB01 Можлива побічна дія: відчуття дискомфорту в нижніх відділах живота, болісні маткові скорочення, загальна слабкість, головний біль, нудота, блювання, діарея, спазми, запаморочення, артеріальна гіпотензія, відчуття приливів, гіпертермія.

Реєстраційне посвідчення №UA /6102/01/01

Виробник: ЗАТ «Обнинська хіміко-фармацевтична компанія», Росія на замовлення ВАТ «Нижфарм». Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.

**Міролют, таблетки.** Діюча речовина: мізопростол. Засоби, що підвищують тонус та скоротливу активність міометрію. Код АТС G02AD06. Можлива побічна дія: переймисті болі внизу живота, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, метеоризм, пренос, шкірний висип, приливи. Реєстраційне посвідчення №UA /7326/01/01

Виробник: ЗАТ «Обнинська хіміко-фармацевтична компанія», Росія на замовлення ВАТ «Нижфарм». Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.





# Лечение дисменореи и предменструального синдрома в амбулаторных условиях – современные возможности

**О.В. Качалина**

Нижегородская государственная медицинская академия  
Трудный пациент. Февраль 2015

В статье рассматриваются факторы формирования и современные методы лечения дисменореи и предменструального синдрома. Консервативное лечение предусматривает применение комбинированных гормональных контрацептивов, физиотерапевтических процедур, витаминов и симптоматических средств. Авторы отмечают значимость препаратов Дексалгин® и Нимесил® в первой линии терапии первичной дисменореи и предменструального синдрома наряду с комбинированными гормональными контрацептивами и симптоматическими средствами. Применение данных препаратов характеризуется быстрым началом действия, выраженным обезболивающим эффектом и хорошей переносимостью.

**Ключевые слова:** дисменорея, предменструальный синдром, Дексалгин®, Нимесил®.

Дисменорея представляет собой циклический патологический процесс, при котором в дни менструации у пациентки появляется боль в нижней части живота, часто сопровождающаяся широким спектром эмоциональных и вегетативных расстройств.

Дисменорея является распространенным состоянием и при активном опросе отмечается почти у каждой второй женщины, при этом от 10% до 15% из них каждый месяц в течение 1–3 дней нетрудоспособны, так как боль носит выраженный, интенсивный характер [19].

Боль, сопровождающая менструации, истощает нервную систему, вызывает развитие астенического состояния, снижает память и работоспособность, существенно ухудшает качество жизни пациенток и является одной из причин временной нетрудоспособности в женской популяции, в связи с чем является не только медицинской, но и социальной проблемой [20].

Течение заболевания существенно зависит от возраста: первичная дисменорея (не связанная с органической патологией) чаще всего встречается у подростков и в ранний репродуктивный период, тогда как вторичная с большей вероятностью выявляется у женщин репродуктивного возраста и в пременопаузе [21]. Возможными причинами вторичной дисменореи могут оказаться: наружный генитальный эндометриоз, воспалительные заболевания внутренних половых органов, кисты яичников и др. Таким образом, пациентки, страдающие дисменореей, несомненно, нуждаются в тщательном обследовании.

К факторам риска развития первичной дисменореи относятся наследственность, физическое и нервное перенапряжение, неблагоприятные воздействия факторов внешней среды, стрессовые ситуации [22].

**Современный взгляд на патогенез первичной дисменореи** позволяет выделить несколько его ключевых звеньев. Так, у пациенток с первичной дисменореей выявляется повышение базального тонуса матки, увеличение силы и частоты активных сокращений миометрия, которые происходят

дискоординированно и приводят к гемодинамическим нарушениям и ишемии миометрия, вызывая боль [23].

Причиной данного состояния является также нарушение метаболизма и соотношения в эндометрии окисленных производных полиненасыщенных жирных кислот – эйкозаноидов [24]. В некоторых случаях в эндометрии наблюдается избыток простагландинов PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, которые вызывают сокращения матки, спазм сосудов и локальную ишемию, что обуславливает развитие боли и весь спектр вегетативных симптомов [25].

Предполагается, что у женщин с дисменореей имеется дефицит простаглицлина (мощного вазодилатора, уменьшающего тонус матки), сочетающийся с избытком лейкотриенов, что потенцирует вазоконстрикторный и утеротонический эффекты простагландинов. Известно также, что вазопрессин обладает эффектом потенцирования гипертонуса матки, что также обуславливает локальное нарушение кровотока и ишемию миометрия [4].

Существует предположение, что овуляция участвует в патогенезе первичной дисменореи, хотя сам механизм изучен недостаточно. Это предположение косвенно подтверждает тот факт, что первичная дисменорея, как правило, развивается через 2–3 года от начала менархе, когда менструальный цикл становится овуляторным; также доказательством этого является клиническая эффективность комбинированной гормональной контрацепции, которая подавляет овуляцию [26].

## Клинические проявления первичной дисменореи

Основным симптомом является циклическая боль, как правило, начинающаяся за 12 ч до менструации и длящаяся на протяжении 24–48 ч, локализующаяся чаще всего в нижней части живота над лобком, и иногда иррадирующая в подвздошную и пояснично-крестцовую область; боль может колебаться от умеренного дискомфорта до схваткообразных, «невыносимых» ощущений. Особенностью первичной дисменореи является широкий спектр сопутствующих вегетативных симптомов: головная боль, тошнота, рвота, диарея, астения, раздражительность, частая смена настроения, миалгия и артралгия [3].

## Лечение первичной дисменореи

Сталкиваясь с пациенткой, страдающей первичной дисменореей, врач не испытывает особых проблем, так как имеет в арсенале широкий выбор средств медикаментозного и немедикаментозного лечения. Наиболее эффективными методами лечения являются комбинированная гормональная контрацепция и НПВП.

**Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) – степень рекомендации А**

КГК являются препаратами первой линии в лечении первичной дисменореи у женщин, нуждающихся в контра-

цепции. Механизм действия этой группы препаратов основан на нескольких эффектах: блокаде овуляции и снижении сократительной активности матки [9]; снижении секреции вазопрессина [10]; уменьшении количества менструальных выделений; создании прогестеронового фона, при котором в эндометрии снижается синтез простагландинов [11]. Наличие лечебного эффекта КГК можно использовать как своеобразный диагностический маркер, так как его отсутствие автоматически исключает диагноз первичной дисменореи.

Как правило, с целью контрацепции большинство КГК принимают по 28-дневной схеме, в которой предусмотрен 7-дневный перерыв, вызывающий кровотечение отмены. При наличии у женщины симптомов первичной дисменореи допускается непрерывная схема приема КГК, что позволяет избежать кровотечения отмены, уменьшить выраженность симптомов дисменореи и улучшить compliance назначаемого лечения [12]. Однако, несмотря на увеличение частоты внеплановых кровотечений, большинство женщин отмечают высокую удовлетворенность пролонгированным режимом дозирования. Это во многом обусловлено более выраженным снижением частоты дисменореи и предменструального синдрома при длительном приеме. Таким образом, использование КГК в непрерывном режиме дает ряд преимуществ, таких, как стабильная супрессия ФСГ, отсутствие роста фолликулов, стабилизация системы гипофиз–гипоталамус–яичники, снижение рисков развития дисгормональных гинекологических заболеваний.

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – степень рекомендации А**

НПВП, наряду с КГК, являются препаратами первой линии в лечении первичной дисменореи. Механизм действия НПВП обусловлен угнетением в эндометрии синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Этот эффект наблюдается не только в эндометрии, но и ЦНС, поэтому НПВП обладают еще и прямым анальгезирующим действием [13]. Нежелательные эффекты НПВП обусловлены торможением синтеза простагландинов в слизистой оболочке пищеварительного тракта, который уменьшает опосредованную простагландинами выработку защитной слизи и бикарбонатов, провоцируя развитие диспепсии, эрозий и язв с различной для каждого препарата частотой [14].

НПВП классифицируют по отношению к ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что определяет их потенциальные неблагоприятные эффекты и, возможно, эффективность. ЦОГ-1 контролирует выработку простагландинов, регулирующих целостность слизистой оболочки пищеварительного тракта, функцию тромбоцитов и почечный кровоток, а ЦОГ-2 участвует в синтезе простагландинов при воспалении. Считается, что ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а образуется под действием некоторых тканевых факторов, например цитокинов, инициирующих воспалительную реакцию. В связи с этим предполагается, что противовоспалительное действие НПВС обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции со стороны пищеварительного тракта, почек и тромбоцитов – ингибированием ЦОГ-1 [15]. Тем не менее, риск нежелательных эффектов высок как при применении неселективных (ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2), так и селективных (ингибируют только ЦОГ-2) НПВП, особенно при их бесконтрольном приеме. Поэтому в лечении первичной дисменореи ЦОГ-2 селективные НПВП (степень рекомендации В) не обладают большим преимуществом – они одинаково эффективны в сравнении с традиционными НПВП [27, 28].

В последнее время в клинической практике появился новый анальгетик – декскетопрофен (Дексалгин®/Дексалгин®

25) – оригинальный препарат с выраженным обезболивающим эффектом.

Дексалгин® является оптически чистым правовращающим изомером кетопрофена, благодаря чему демонстрирует хорошую переносимость и меньшую метаболическую нагрузку на организм за счет возможности использования более низких терапевтических доз. Кроме того, важным является тот факт, что декскетопрофен (Дексалгин®) метаболизируется в организме без участия цитохромов печени, что значительно снижает риск развития межлекарственного взаимодействия.

По влиянию на изоферменты ЦОГ Дексалгин® является сбалансированным ингибитором ЦОГ-1 и ЦОГ-2, в одинаковой степени блокируя их активность.

Механизм его анальгетического действия заключается:

- в блокаде выработки медиаторов боли на периферии за счет ингибирования активности ЦОГ;
- в блокаде выработки медиаторов боли в ЦНС, в том числе коре и глубинных отделах головного мозга, за счет ингибирования активности ЦОГ в данных отделах.

Влияние на выработку медиаторов боли на уровне ЦНС обусловлено его способностью проникать через гематоэнцефалический барьер, благодаря высокой липофильности.

К основным свойствам данного препарата можно отнести:

- быстрое начало действия (эффект развивается в среднем через 30 мин после приема таблетированной формы препарата);
- выраженный обезболивающий эффект;
- хорошую переносимость.

По данным исследований [29–34] Дексалгин® обладает двойным механизмом обезболивающего действия – периферическим и центральным. По результатам двойного слепого рандомизированного многоцентрового исследования эффективности послеоперационного обезболивания было выявлено более быстрое наступление и большая продолжительность (на 2 ч) обезболивающего эффекта декскетопрофена (Дексалгин®) в сравнении с трамаолом [35].

По данным мультицентрового исследования методом «случайный контроль» (1999–2001 гг.) с участием 4309 пациентов был доказан низкий риск развития осложнений со стороны пищеварительного тракта, где Дексалгин® продемонстрировал отличную переносимость. Возможность развития кровотечений в верхних отделах пищеварительного тракта в 5 раз меньше, чем при приеме кеторолака [18].

Таблетированные формы препарата могут быть использованы в качестве симптоматической терапии боли легкой и средней степени, например дисменореи. В зависимости от интенсивности боли рекомендуется применять по 12,5 мг (1/2 таблетки) каждые 4–6 ч или 25 мг (1 таблетка) каждые 8 ч. При этом максимальная суточная доза не должна превышать 75 мг (3 таблетки). В инъекционной форме Дексалгин® применяют для купирования острой боли средней и высокой интенсивности. Рекомендуется применять по 50 мг (2 мл) каждые 8–12 ч, при необходимости возможно повторное введение препарата каждые 6 ч, максимальная суточная доза составляет 150 мг [8].

Нимесил® (нимесулид) – эффективный НПВП для купирования боли при дисменорее с хорошо изученным профилем безопасности.

Преимущественная ингибция ЦОГ-2 снижает риск повреждения слизистой оболочки пищеварительного тракта. Кроме того, нимесулид снижает продукцию окислительных радикалов и лейкотриенов, а также выброс гистамина из тучных клеток, что создает дополнительную протекцию слизистой оболочке пищеварительного тракта. При назначении препарата пациентам с легкой и умерен-

ной формами почечной недостаточности необходимости в корректировке дозы нет [17]. В целом негативные взаимодействия нимесулида с другими препаратами встречаются реже, чем у традиционных НПВС [16]. При кратковременном использовании (менее 15 дней) нимесулид не отличается по безопасности от плацебо и наиболее часто употребляемых анальгетиков-антипиретиков (парацетамол, ибупрофен) [6].

С целью повышения эффективности Нимесил® выпускается в форме гранул для приготовления суспензии для приема внутрь, обеспечивающей оптимальное всасывание препарата и быстроту развития эффекта.

Нимесил® рекомендован для лечения пациентов старше 12 лет.

Препарат следует принимать внутрь по 1 пакетик (100 мг нимесулида) 2 раза в день. Содержимое пакетика растворяют в 100 мл воды. Раствор хранению не подлежит, рекомендуется принимать после еды. При приеме внутрь быстро и практически полностью абсорбируется, причем этот процесс не зависит от приема пищи [9].

Дополнительным преимуществом препарата является быстрое развитие действия [37].

### Другие методы медикаментозного лечения

#### *Трансдермальный нитроглицерин (уровень доказательности С)*

Механизм действия основывается на эффекте эндогенного оксида азота (NO) вызывать расслабление миометрия. Способен подавить симптомы дисменореи, однако эффект ограничен 2–6 ч от начала терапии и плохой переносимостью препарата (головная боль встречалась у 20–26% пациентов) [38].

#### *Магний (уровень доказательности С)*

В 2001 г. опубликован Кокрановский обзор 3 РКИ, который показал, что магний был более эффективен, чем плацебо, однако необходимо больше данных для того, чтобы определить эффективные дозы магния в лечении первичной дисменореи.

#### *Антагонисты кальция (уровень доказательности С)*

Нифедипин, снижая тонус миометрия, способен купировать аномальный маточный гипертонус и симптомы первичной дисменореи, но нередко сопровождается неблагоприятными эффектами, такими, как гиперемия лица, тахикардия, головная боль и мышечная дрожь [39].

#### *Витамин В (уровень доказательности В)*

В крупном РКИ показано, что ежедневный прием 100 мг витамина В<sub>1</sub> в течение 2 мес, в сравнении с плацебо, уменьшал у женщин с первичной дисменореей синдром хронической усталости, мышечные судороги, уменьшал частоту и улучшал переносимость боли [40].

#### *Витамин Е (уровень доказательности В)*

Предполагается, что витамин Е опосредованно, через блокирование фосфолипазы А<sub>2</sub> и ЦОГ, купирует избыточный синтез простагландинов. В нескольких РКИ показано, что по сравнению с плацебо прием витамина Е за 3–5 дней до менструации значительно снижает интенсивность симптомов первичной дисменореи [41].

Несмотря на то что эффективность многих методик немедикаментозного лечения первичной дисменореи по эффективности не превышают плацебо, рекомендуется поощрять их использование больными в качестве альтернативного лечения. Особенно хорошо немедикаментозные методы лечения работают в случае нетяжелого течения первичной дисменореи.

#### *Психотерапия и группы поддержки (уровень доказательности С)*

Имеется положительный опыт использования групп поддержки и социальных сетей, которые через специализированные сайты интернета объединяют больных, испытывающих боль, помогая им оказывать друг другу эмоциональную поддержку. Список текущих глобальных ресурсов для поддержки пациентов, испытывающих боль, можно найти на сайте <http://www.iasp-pain.org>.

### Мануальная терапия (уровень доказательности С)

#### *Средства народной медицины, БАДы, фитотерапия (уровень доказательности С)*

Хотя эти методы лечения не обладают доказанной эффективностью, однако не следует препятствовать их приему, если они вызывают у пациента облегчение симптомов заболевания. В нескольких небольших исследованиях показан анальгезирующий потенциал диеты, розового чая и рыбьего жира в виде БАД Омега-3, помогающих купировать симптомы первичной дисменореи.

#### *Физиотерапевтические процедуры (уровень доказательности В/С)*

Метод характеризуется широким спектром применяемых физических факторов: природных (климатотерапия, гидротерапия, бальнеотерапия), преформированных (светолечение, электролечение, вибрационная терапия, электромагнитные поля, токи высокого и низкого напряжения), гипербарическая оксигенация, физиофармакотерапия и т.п. Физиотерапевтические процедуры лучше использовать как дополнение к более эффективным методам лечения.

Наиболее перспективной методикой физиолечения первичной дисменореи является чрескожная электростимуляция нервов (TENS). Механизм действия TENS основан на повышении порога болевой чувствительности и стимуляции выделения эндорфинов в периферических нервах и спинном мозге. Небольшим анальгезирующим эффектом обладает аппликация сухого тепла в надлобковой области [42].

### Гомеопатия и китайская медицина (уровень доказательности С)

#### *Акупунктура и акупрессура (уровень доказательности В)*

Можно рассматривать как альтернативный вариант лечения первичной дисменореи в том случае, если пациент отказывается от фармакотерапии. Несмотря на то что вопросы эффективности и безопасности акупунктуры и акупрессуры являются предметом оживленных дискуссий, в нескольких РКИ показан их анальгезирующий потенциал у больных с первичной дисменореей. Кокрановский обзор продемонстрировал, что акупунктура обладает большим анальгезирующим эффектом, чем плацебо.

#### *Лечебная физкультура и физические упражнения (уровень доказательности С)*

Существуют рекомендации при хронической тазовой боли использовать релаксирующую терапию, медитацию, йогу, гимнастику, однако эти рекомендации не подкреплены РКИ.

### Предменструальный синдром (ПМС)

Многогранный симптомокомплекс различной степени выраженности, возникающий во второй фазе цикла и проявляющийся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями. Частота ПМС колеблется в пределах 25–90%, причем у каждой женщины симптомы индивидуальны, встречаются в разных сочетаниях, у 10% – ярко выражены и снижают качество жизни [3].



ПМС чаще развивается у женщин с сохраненным овуляторным циклом; у женщин умственного труда; у жительниц мегаполисов; при семейной жизни, сопровождающейся конфликтами.

Патогенез ПМС сложен и окончательно не изучен. Существует множество теорий, пытающихся объяснить происхождение данного патологического состояния.

Согласно нейроэндокринной теории, в ЦНС женщины с ПМС происходят колебания уровня таких значимых нейромедиаторов, как серотонин и ГАМК, что оказывает влияние на ход периферических нейроэндокринных процессов [43].

С вышеупомянутой теорией тесно связана еще одна – теория «водной интоксикации». Она объясняет возникновение отеков вовлечением в процесс РААС.

Гиперэстрогения обуславливает задержку натрия и жидкости. Нарушение обмена эндорфинов и серотонина может приводить к возникновению психоневрологических расстройств, а избыток прогестерона может сопровождаться депрессией. Согласно психосоматической теории, изменения гормонального статуса вызывают определенные биохимические сдвиги, а те ведут к изменению в психической сфере.

Некоторые работы указывают на связь возникновения симптомов ПМС с недостаточностью витамина В<sub>6</sub> в лютеиновую фазу (теория циклического авитаминоза). Витамин В<sub>6</sub>, А, С, магний, кальций, ненасыщенные жирные кислоты оказывают положительное действие на организм женщины при ПМС [44].

Гормональная теория наиболее распространенная на сегодняшний день. Согласно ей, в организме женщины с ПМС имеется дисбаланс содержания эстрогенов и гестагенов в сторону увеличения первых и снижения вторых.

Некоторые исследователи считают, что большую роль в патогенезе играет пролактин. Он способствует натрийзадерживающему эффекту альдостерона и антидиуретическому влиянию вазопрессина [45].

Нарушение синтеза простагландинов и их метаболизма может обуславливать множество симптомов: раздражительность, нервозность, депрессию, аффективные расстройства, масталгию, боль внизу живота, метеоризм, повышение температуры тела [46].

Таким образом, можно отметить, что в основе данного патологического процесса лежат нарушения центральных нейрорегуляторных механизмов; основополагающим является не уровень половых гормонов, а выраженные колебания в течение цикла; половые гормоны воздействуют не только на центры, регулирующие репродуктивную функцию, но и на лимбические структуры, ответственные за эмоции и поведение; эстрогены воздействуют на серотонинергические, норадренергические, опиоидные рецепторы, следовательно, оказывают возбуждающее действие и положительно влияют на настроение; прогестерон (его активные метаболиты) воздействуют на ГАМК-эргические рецепторы, следовательно, оказывают седативное действие, вплоть до депрессии.

### Критерии диагноза ПМС [3]

Диагноз ПМС можно установить при наличии 5 из следующих симптомов при обязательном включении одного из первых четырех:

1. Эмоциональная лабильность (плаксивость, печаль).
2. Постоянная выраженная злобность и раздражительность.
3. Тревожность и чувство напряжения.
4. Сниженное настроение, ощущение безнадежности.
5. Сниженный интерес к обычной деятельности.
6. Утомляемость, снижение трудоспособности.
7. Отсутствие сосредоточенности.

8. Изменение аппетита.

9. Патологическая сонливость или бессонница.

10. Соматические симптомы, характерные для определенной клинической формы.

### Лечение ПМС в амбулаторных условиях

Целесообразно начинать лечение ПМС с проведения психотерапии, психоэмоциональной релаксации и коррекции поведенческих реакций. Обязательны нормализация режима труда и отдыха, прогулки перед сном, достижение гармонии в супружеской жизни.

Рекомендуется пища с высоким содержанием клетчатки, ограничение жиров, отдельных видов говядины (содержит эстрогены). Целесообразно потребление травяных чаев, соков (морковного, лимонного). Необходимо ограничить потребление кофеина, отказаться от алкоголя, пряностей, шоколада. Рацион должен содержать достаточное количество витаминов группы В.

Хорошие результаты дает применение физиотерапии и ЛФК.

Учитывая, что ПМС характерен для женщин с циклическими изменениями гормонального и биохимического гомеостаза, основными направлениями медикаментозной терапии следует считать подавление овуляции и купирование наиболее выраженных симптомов заболевания.

Для лечения ПМС широко используются КОК, возможно назначение препаратов в непрерывном режиме в течение 3–4 мес.

При наличии абсолютной или относительной гиперэстрогении при данном состоянии показана терапия гестагенами, которые способствуют нормализации психоэмоциональных нарушений и уменьшению задержки жидкости в организме.

В качестве симптоматической терапии целесообразно применение НПВП.

Дексалгин® 25 в зависимости от интенсивности боли рекомендуется применять по 12,5 мг (1/2 таблетки) каждые 4–6 ч или 25 мг (1 таблетка) каждые 8 ч. При этом максимальная суточная доза не должна превышать 75 мг (3 таблетки).

Нимесил® (нимесулид) следует принимать внутрь после еды по 1 пакетику (100 мг нимесулида) 2 раза в день, содержимое пакетика растворяют в 1/2 стакана воды.

В связи с возможным повышением уровня серотонина и гистамина у больных назначают антигистаминные препараты ежедневно за 2 дня до ожидаемого ухудшения состояния, включая первый день менструации.

Для патогенетической терапии нервно-психической формы заболевания (особенно средней и тяжелой степени) применяют серотонинергические антидепрессанты. Доза подбирается индивидуально до достижения клинической ремиссии. Курс лечения продолжается 4–6 мес.

Учитывая повышение уровня альдостерона у больных с отеочной формой предменструального синдрома, в качестве диуретических средств можно рекомендовать антагонист альдостерона – верошпирон, диуретический эффект которого умеренно выражен и проявляется на 2–5-й день лечения. Назначают препарат за 4 дня до появления симптомов ПМС по 25 мг 2 раза в день до начала менструации. При использовании других диуретиков следует добавлять препараты калия.

При эмоциональной лабильности показаны нейролептики курсом 2–3 мес.

В качестве компонента сочетанного лечения используют комплексные гомеопатические препараты, витаминотерапия: витамины А, Е, В<sub>6</sub> (эффективен при назначении с препаратами магния) [3].

**Лікування дисменореї і передменструального синдрому в амбулаторних умовах – сучасні можливості**  
**О.В. Качаліна**

**Treatment of Dysmenorrhea and Premenstrual Syndrome in Outpatient Settings – Modern Features**  
**O.V. Kachalina**

У статті розглядаються чинники формування і сучасні методи лікування дисменореї і передменструального синдрому. Консервативне лікування передбачає вживання комбінованих гормональних контрацептивів, фізіотерапевтичних процедур, вітамінів і симптоматичних засобів. Автори відзначають значущість препаратів Дексалгін® і Німесил® в першій лінії терапії первинної дисменореї і передменструального синдрому поряд з комбінованими гормональними контрацептивами і симптоматичними засобами. Вживання даних препаратів характеризується швидким початком дії, вираженим знеболювальним ефектом і доброю переносимістю.

The article discusses factors of formation and modern methods of treatment for dysmenorrhea and premenstrual syndrome. Conservative treatment includes combined hormonal contraceptives, physiotherapy, vitamin therapy and symptomatic therapy. Authors note the role of Dexalgin® and Nimesil® as the first-line therapy, along with combined hormonal contraception, in the treatment of primary dysmenorrhea and symptomatic treatment of premenstrual syndrome. The use of these drugs is characterized by a rapid onset of action, pronounced analgesic effect and well tolerability.

**Ключові слова:** дисменорея, передменструальний синдром, Дексалгін®, Німесил®.

**Key words:** dysmenorrhea, premenstrual syndrome, Dexalgin®, Nimesil®.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Деліроглу Э., Арвантінос Д.И. Некоторые подходы к изучению и лечению дисменореи. Вестн. Рос. ассоц. акуш. и гин. 1996; 4: 50–2.
2. Стругацкий В.М., Маланова Т.Б., Аросланян К.Н. Физіотерапія в практиці акушера-гінеколога: Клинические аспекты и рецептура. Медпресс, 2005.
3. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / Под ред. Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сулик. 2009.
4. Мозес В.Г., Ожогина Е.В. Первичная дисменорея, пособие для врачей. 2012.
5. Медициньские критерии приемлемости для использования методов лечения ВОЗ, 2004.
6. Воробьева О.В. Взаимосвязь спектра безопасности нимесулида и особенностей его механизма действия, химической структуры и фармакокинетики. Constilium Medicum. 2010; 2. – С. 5–8.
7. Інструкції по медичинському примєненію препаратів, Видаль 2010.
8. Інструкції по медичинському примєненію препаратів Німесил і Дексалгін.
9. Sulak P.J., Kuehl T.J., Ortiz M., Shull B.L. Acceptance of altering the standard 21 day/7 day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. Am J Obstet Gynecol. 2002; 186; 1142–9.
10. Akerlund M., Forsling M., Kindahl H. Stimulator of vasopressin release in women with primary dysmenorrhea and after oral contraceptive treatment. Br J Obstet Gynecol. 1992; 99: 680–4.
11. M. Yusoff Dawood. Primary Dysmenorrhea. Advances in Pathogenesis and Management / ACOG. 2006; 108: 2.
12. Wiegatz I., Kuhl H. Прием оральных контрацептивов в режиме длинного цикла. Drugs 2004; 64: 2447–2462.
13. Ulmsten U. Uterine activity and blood flow in normal and dysmenorrheic women. Baltimore (MD); Urban and Schwarzenberg. 1985; 103–124.
14. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase inhibitors, meloxicam, compared with piroxicam; results of the safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies trial in osteoarthritis. Br.J.Rheumatol. 1998; 37: 946–51.
15. Herel Z. A contemporary approach to dysmenorrhea in adolescents. Paediatr drugs. 2002; 4: 797–805.
16. Rainsford K.D. Mode of action, uses and side-effects of anti-rheumatic drugs. In: Rainsford KD, ed. Advances in anti-rheumatic therapy. Boca Raton, FL: CRC Press. 1996; 59–111.
17. Davis R., Brogden R.N. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. Drugs. 1994; 48: 431–54.
18. Мультицентровое исследование методом «случайный контроль», 1999–2001 гг., 4309 пациентов. Адаптировано из Laporte J.R. et al. Drug Safety. 2004; 27 (6): 411–420.
19. Межевитинова Е.А. Контрацепция и здоровье женщины. Гинекология. 1998; 2: 29–39.
20. Banikarim C., Chaco M.R., Kelder S.H. Prevalence and impact of dysmenorrhea on Hispanic female adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000; 154: 1226–9.
21. Strinic T., Bukovic D., Pavelic L., Fajdic J., Herman I., Stipic I. et al. Anthropological and clinic characteristic in adolescent women with dysmenorrhea. Coll Antropol. 2003; 27: 707–11.
22. French L. Dysmenorrhea. American Family Physician. 2005; 71: 2.
23. Altunyurt S., Gol M., Altunyurt S., Sezer O., Demir N. Primary dysmenorrhea and uterine blood flow: a color Doppler study. J Reprod Med. 2005; 50:251–5.
24. Lopez L.M., Grimpe D.A., Gallo M.F., Schulz K.F. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art No.: CD003552.
25. Dawood M.Y. Hormones, prostaglandin and dysmenorrhea. In: Dawood MY, editor. Dysmenorrhea. Baltimore (MD); Williams and Wilkins; 1981; 20–52.
26. Proctor M.L., Roperts H., Farquar C.M. Combined oral contraceptive pill as treatment for primary dysmenorrhea. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001; 3: CD002120.
27. Taha A.S., Anderson V.J., Prasad R. et al. Upper gastrointestinal bleeding and the changing use of COX-2 nonsteroidal anti-inflammatory drugs and low-dose aspirin. Aliment Pharmacol Ther. 2007; 26: 1171–8.
28. Gislason G.H., Rasmussen J.N., Abildstrom S.Z. Increased Mortality and cardiovascular Mortality Associated With Use of nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Chronic Heart Failure. Arch intern med 2009; 169 (2): 141–9.
29. Gich I. et al. 1995; (6th Interscience World Conference on Inflammation, Antitheatmatics, Analgetics and Immunomodulators. Geneva, March 28–30, 1995.
30. Metscher B., Fortschr Med 2000; 118: 147–151.
31. Zippel, Clin Drug Invest. 2006; 26 (9): 517–528.
32. Laporte J.R. et al. Drug Safety. 2004; 27 (6): 411–420.
33. Lopez-Munoz F.J. et al. J Clin Pharmacol. 1998; 38: 12 Suppl: 11S–21S.
34. Carabaza A. et al: Chirality. 1997; 9: 281–285.
35. Peat S., 10th World Congress on Pain. 2002, San Diego: 945–P215.
36. Laporte J.R. et al. Мультицентровое исследование методом «случайный контроль», 1999–2001 гг., 4309 пациентов. Drug Safety. 2004; 27 (6): 411–420.
37. Alessandrini A., Ballarin E., Bastianon A., Migliavacca C. Clin Ther. 1986; 118 (3): 177–82.
38. Transdermal glyceril trinitrate in the management of primary dysmenorrhea. Int J Gynaecol Obstet. 2000; 69: 113–8.
39. Ulmsten U. Calcium Dlocade as a rapid pharmacological to evaluate primary dysmenorrhea Gynaecol Obstet Invest. 1985; 20:78–83.
40. Gokhale L.B. Curative treatment of primary dysmenorrhea. Indian journal of medical Research. 1996; 103: 227–231.
41. Ziaei S., Zakeri M., Kazemnejad A. A randomized controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhea. BJOG 2005; 112: 466–9.
42. Proctor M.L., Smith C.A. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhea. In: The Cochrane Lib-rari, 2002; 1. Oxford: update Software.
43. Halbreich U., Borenstein J., Pearlstein T. et al. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). Psychoneuroendocrinology. 2003; 28: Suppl 3: 1–23.
44. Wittchen H.U., Becker E., Lieb R. et al. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. Psychol Med. 2002; 32 (1): 119–32.
45. Angst J., Sellaro R., Merikan-gas K.R. et al. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. Acta Psychiatr Scand. 2001; 104 (2): 110–6.
46. Freeman E.W., Sondheimer S.J. Premenstrual dysphoric disorder: recognition and treatment. Primary Care Companion J Clin Psychiatry. 2003; 5: 30–9.

# Ведение беременности и родов у женщин с эпилепсией

**М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, Н.Н. Денисенко, О.К. Попель, О.Н. Сыса, Е.Н. Тимофеева**  
Киевский городской родильный дом № 5

Ведение беременности и родов у пациенток с эпилепсией – процесс, который требует слаженных действий акушера-гинеколога и узких специалистов. В статье представлены алгоритмы прегравидарной подготовки, ведения беременности и родов, а также данные об особенностях антиэпилептических препаратов, которые позволят выработать лечателю врачу оптимальную стратегию и тем самым минимизировать риск для матери и плода.

**Ключевые слова:** эпилепсия, беременность, антиэпилептические препараты.

Эпилепсия – четвертое по частоте встречаемости неврологическое заболевание при беременности. Около 1% беременных страдают эпилепсией, у 13–14% из них заболевание манифестирует во время беременности [3].

Возникновение эпилептического припадка у беременной всегда является риском для плода, в особенности при их генерализованном тонико-клоническом варианте. Они могут привести к дистрессу плода, отслойке плаценты, нарушениям кровообращения, гипоксии и развитию ацидоза. Перинатальная смертность в этой группе в 1,2–2 раза превышает среднестатистический уровень [1]. Поэтому необходим строгий контроль эпилептических приступов при беременности. Согласно данным международного реестра беременных с эпилепсией в 66% случаев удается добиться стойкой ремиссии эпилептических припадков [5], но большинство применяемых препаратов имеют тератогенный эффект. В этом контексте необходимо выработать наилучшую, базирующуюся на доказательствах, стратегию применения антиэпилептических препаратов (АЭП) при беременности, а тщательное ее планирование минимизирует риск для матери и плода.

## Контрацепция у пациенток с эпилепсией

Обсуждение вопросов эффективной контрацепции, фертильности следует проводить на протяжении всего репродуктивного периода жизни женщины. Препараты, обладающие энзиминдуцирующими свойствами (карбамазепин, фенобарбитал, примидон, бензобарбитал, дифенин, этосуксимид), снижают эффективность гормональных контрацептивов, поэтому одновременный прием АЭП и комбинированных эстроген-гестагенных контрацептивов в 8–10% случаев может приводить к возникновению нежелательной беременности. Следует рекомендовать барьерный метод контрацепции либо применять гормональные препараты с повышенным содержанием эстрогенов. Не снижают эффективность оральных контрацептивов такие препараты, как бензодиазепины, вальпроевая кислота, леветирацетам, ламотриджин, топирамат (последний в дозе до 200 мг/сут).

## Прегравидарная подготовка

1. С целью предотвращения врожденных аномалий показано назначение фолиевой кислоты (доза по 3–5 мг/сут в 3 приема) до зачатия и на протяжении I триместра беременности. Американская Ассоциация Невропатологов рекомен-

дует применять поддерживающие дозы фолиевой кислоты на протяжении всего репродуктивного периода жизни (0,4 мг/сут) [7]. Данные литературы свидетельствуют об отсутствии влияния препаратов фолиевой кислоты на частоту эпилептических припадков [3].

2. Подбор АЭП нужно осуществлять до оплодотворения, чтобы не было необходимости менять терапию при беременности. Оптимальным является монотерапия с использованием минимально эффективной дозы. Для поддержания постоянной концентрации препарата в крови рекомендуется более частый дробный прием препаратов либо применение ретардных форм [2].

3. Определить индивидуальную исходную концентрацию АЭП в плазме.

Беременность не противопоказана при стойкой медикаментозной ремиссии заболевания, субкомпенсации заболевания с редкими эпилептическими припадками.

Противопоказания к планированию беременности: эпилепсия с частыми эпилептическими припадками; статусное течение эпилепсии; выраженные изменения личности женщины.

## Период гестации

1. Учитывая потенциально тератогенный эффект АЭП, обязательным является консультация генетика до 12-й недели беременности. При показаниях дополнительно проводят биопсию хориона, амниоцентез с определением концентрации альфа-фетопротеина в амниотической жидкости и цитогенетическим исследованием. Наиболее часто встречаемые пороки развития у новорожденных, матери которых принимали АЭП: внутриутробные пороки развития сердечно-сосудистой системы, расщепление верхнего неба и губы, дефекты мочеполовой системы, дефекты нервной трубки [6]. Что касается вероятности заболевания новорожденного эпилепсией, при идиопатических генерализованных эпилепсиях вероятность наследования ребенком эпилепсии достигает 10%, при симптоматических парциальных – чуть выше среднего, чем в популяции (2–3%) [3].

2. Регулярность наблюдения неврологом при компенсированном течении эпилепсии составляет 1 раз в 2 мес, акушером-гинекологом – согласно приказам МОЗ. При наблюдающихся парциальных припадках регулярность наблюдения неврологом 1 раз в месяц; акушером-гинекологом – 1 раз в 2 нед. Следует рекомендовать беременным обращаться к эпилептологу при любом учащении эпилептических припадков. Разнообразные физиологические изменения в концентрации половых гормонов, изменение метаболизма АЭП, стрессовые ситуации могут провоцировать эпилептические припадки. Иногда пациенты дезинформированы относительно угрозы АЭП при беременности, вследствие чего резко прекращают их прием, что в свою очередь учащает частоту припадков. Это еще раз подчеркивает важность прегравидарной подготовки, медицинского мониторинга и осведомленности родственников пациентки.

3. ЭЭГ-исследование и определение концентрации АЭП проводят при компенсированном течении эпилепсии 1 раз в



2 мес, при наблюдающихся приступах – при каждом обращении беременной к неврологу.

4. Концентрации гормонов фетоплацентарного комплекса (плацентарный лактоген, прогестерон, эстриол, кортизол) и альфа-фетопротеин исследуют начиная с конца I триместра беременности и в дальнейшем не реже 1 раза в месяц.

5. Динамическое УЗИ плода проводят в стандартные сроки (11 нед 1 день – 13 нед 6 дней, 18–21 нед), в 28 нед и после 1 раз в 4 нед. Начиная с 28-й недели беременности, учитывая высокий риск развития фетоплацентарной недостаточности, при УЗИ целесообразно проводить доплерометрическое исследование кровотока в артерии пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода.

6. Начиная с 30-й недели беременности показано проведение кардиоотографического исследования.

7. Определение уровня АЭП в плазме необходимо проводить ежемесячно, так как повышение клиренса АЭП возрастает со сроком гестации. Это обусловлено многими факторами, в том числе – изменением метаболизма в печени и экскреции почками. Согласно данным Американской Ассоциации Невропатологов и Американского общества Эпилепсии за 2009 год беременность приводит к повышению клиренса и уменьшению концентрации таких АЭП, как ламотриджин, фенитоин, в меньшей степени – карбамазепина и левитирацетама [6]. Для оптимизации контроля над приступами при беременности дозу АЭП следует подбирать согласно концентрации его в плазме крови.

#### Особенности течения родов

1. Показания к проведению досрочного родоразрешения оперативным путем являются: эпилептический статус; серийное течение приступов, дистресс плода.

2. Эпилепсия не является противопоказанием для родов через естественные родовые пути.

3. Медикаментозное ведение родов и их обезболивание не отличаются от обычного. Противопоказания к проведению эпидуральной анестезии редки, в частности, нарушение циркуляции спинномозговой жидкости вследствие перенесенной патологии с вовлечением ликворциркуляторных пространств.

4. Во время родов роженица должна принимать антиконвульсанты в обычные часы. Риск судорог во время родов при правильном лечении – 1–2%.

#### Послеродовой период

1. В послеродовой период в связи с риском обострения эпилепсии необходимо соблюдать регулярность приема АЭП и режим отдыха.

2. Снижение потребности в АЭП после родов обуславливает возможность их передозировки вплоть до развития интоксикации. Появление у роженицы сонливости, нистагма, атаксии требует срочного исследования концентрации АЭП. Интоксикация АЭП обусловлена относительным повышением концентрации АЭП вследствие снижения общей массы тела роженицы, кровопотери в родах, изменения абсорбции препаратов. Обычно достаточно в послеродовой период возвратиться к суточной дозе АЭП, применявшейся до беременности (в случаях, если суточная доза АЭП во время беременности повышалась) [1].

3. Согласно рекомендациям международных экспертов сразу после рождения ребенку необходимо внутримышечно ввести витамин К в дозе 1 мг/кг.

4. При сохраняющихся парциальных приступах рекомендуется постоянное нахождение с роженицей кого-то из родственников.

5. Отказ от грудного вскармливания новорожденного со-

вершенно не обоснован, так как во время беременности попадание АЭП в кровь ребенка обычно выше, чем с молоком матери. Кормление грудью необходимо осуществлять в положении лежа, для того чтобы в случае развития приступа избежать травмы новорожденного.

6. Контроль уровня АЭП через 6–12 мес.

7. Обсуждение вопроса послеродовой депрессии, контрацепции.

#### Обзор основных препаратов, применяемых при эпилепсии

Пути элиминации АЭП:

1. Печень, цитохром P450 – фенитоин, фенobarбитал, карбамазепин, зонисамид.

2. Глюкоронидация – ламотриджин, вальпроевая кислота (ВК).

3. Экскреция почками – левитирацетам, прегабалин, вигабатрин, топирамат [8].

#### Карбамазепин

Взрослым карбамазепин обычно назначают по 0,4–2,4 г/сут (8–20 мг/кг в сутки). Во время беременности минимально эффективную дозу распределяют на 3–4 приема либо используют препараты пролонгированного действия.

Дозы карбамазепина до 10 мг/кг в сутки достаточны для компенсации эпилепсии и в то же время не ухудшают показатели фетоплацентарного комплекса. Более высокие дозы могут нарушать гормональный профиль фетоплацентарного комплекса, в частности, повышать концентрации прогестерона и альфа-фетопротеина.

Прием карбамазепина во время беременности может вызывать пороки развития: врожденный вывих бедра, паховую грыжу, гипоспадию, пороки сердца и спинного мозга (spina bifida).

Фетальный «карбамазепиновый синдром» (комплекс малых аномалий), характеризуется удлинением носогубной складки, овальным разрезом глаз, микроцефалией, задержкой психического развития, гипоплазией ногтей, уплощенным носом, эпикантом.

У новорожденных, матери которых при беременности принимали карбамазепин, отмечено уменьшение окружности черепа, роста и массы тела; выявлялся дефицит витамина К. В материнском молоке концентрация карбамазепина достигала 45% от его содержания в крови.

Свободная фракция карбамазепина в крови во время беременности относительно стабильна при снижении общей концентрации карбамазепина (так как изменяются пути биотрансформации АЭП при беременности), поэтому его дозу в большинстве случаев повышать не приходится. Если снижение общей концентрации карбамазепина сопровождается учащением приступов, его суточную дозу приходится повышать и назначать более частый прием препарата либо использовать его пролонгированные формы. Показанием к повышению дозы является снижение концентрации карбамазепина более чем на 50% по сравнению с концентрацией до беременности при повторном (в течение 1–2 дней) исследовании на фоне приступов (абсолютное показание к повышению дозы) или существенного повышения индекса специфической и/или условной эпилептической активности на ЭЭГ.

#### Фенобарбитал

Хотя фенобарбитал является самым старым АЭП, его продолжают широко применять при эпилепсии, в том числе из-за его дешевизны. Суточные дозы обычно составляют 60–240 мг (1–3 мг/кг в сутки) в 2 приема.

Поскольку фенобарбитал индуцирует систему цитохро-

ма Р450, он снижает эффективность гормональных контрацептивов. По этой же причине фенобарбитал может вызвать дефицит витамина К у новорожденного.

По некоторым данным, при монотерапии фенобарбиталом во время беременности его концентрация снижается у 30–50% больных. Напротив, в послеродовой период концентрация препарата может существенно возрасти, поэтому в это время рекомендуется мониторинг концентрации фенобарбитала. Учащение припадков, появление признаков передозировки либо побочных эффектов требует немедленной коррекции дозы.

Фетальный «фенобарбиталовый синдром» включает седловидный нос, гипертелоризм, эпикант, птоз, низко расположенные уши, широкий рот, выступающие губы, прогнатизм, дистальную гипоплазию пальцев и задержку развития.

В материнское молоко из крови поступает около 40% фенобарбитала, циркулирующего в крови матери. У новорожденного вследствие слабости ферментных систем печени  $T_{1/2}$  фенобарбитала колеблется от 75 до 275 ч. Поэтому на фоне применения этого АЭП во время беременности и грудного вскармливания у новорожденного возможны сонливость, слабое сосание груди, мышечная гипотония. Если грудное вскармливание не проводится либо прерывается, возможен синдром отмены.

### Фенитоин

В последние годы фенитоин стали применять значительно реже. Суточная доза составляет 0,2–0,6 г (4–7 мг/кг в сутки) в 2–3 приема.

Фенитоин индуцирует систему цитохрома Р450, снижает эффективность гормональных контрацептивов и может вызвать дефицит витамина К у новорожденного.

В III триместре концентрация фенитоина в крови снижается, особенно при сочетании с другими АЭП, поэтому может возникнуть необходимость повышения дозы. В послеродовой период дозу препарата следует снизить до исходной.

Частота мальформаций, в том числе фациальных, урогенитальных и кардиальных, при применении фенитоина достигает 9%. Фетальный «фенитоиновый синдром» включает седловидный нос, низко расположенные уши, гипертелоризм, эпикант, широкий рот, выступающие губы, птоз или страбизм, дистальную гипоплазию пальцев и задержку развития. В материнское молоко поступает до 20% фенитоина, циркулирующего в крови.

### Вальпроевая кислота (ВК)

Суточная доза колеблется от 0,6 до 3 г (15 мг/кг и более) в 3 приема. Использование препаратов с контролируемым высвобождением ВК позволяет сократить число приемов до 1–2 раз в сутки.

ВК не активирует ферменты печени и, следовательно, не снижает эффективности гормональных контрацептивов при их одновременном применении. Поскольку ВК прочно связывается с сывороточными транспортными белками, ее концентрация в материнском молоке достигает всего 3% от уровня в плазме крови (самый низкий показатель среди известных АЭП).

Во время беременности суммарная концентрация ВК в крови существенно не меняется, однако свободная фракция возрастает до 25%. Поэтому необходим мониторинг ее концентрации. Концентрация свободной ВК в крови новорожденного выше, чем у матери, что обусловлено слабой метаболической функцией печени ребенка.

Фетальный «вальпроатный синдром» характеризуется краниофациальными аномалиями, укорочением носогубной складки, эпикантом, длинной нижней губой, седловидной деформацией носа, опущенными углами рта. Прием ВК во время беременности может приводить к дефектам нервной труб-

ки (spina bifida aperta) у 1–2% плодов, а по некоторым данным частота этой патологии достигает 2,5%. Из-за угрозы дефектов ЦНС в I триместре ВК назначают с осторожностью.

### Ламотриджин

Сегодня ламотриджин позиционируется как препарат выбора для лечения генерализованной и парциальной эпилепсии у женщин, поскольку он имеет ряд важных свойств: не взаимодействует с женскими половыми гормонами, не влияет на концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны, и не влияет на уровни гормональных контрацептивов. Суточные дозы препарата составляют 200–500 мг.

Однако линейная фармакокинетика ламотриджина при использовании его в качестве монотерапии становится нелинейной во время беременности. Ретроспективный анализ по применению ламотриджина во время беременности выявил существенное повышение его клиренса (более чем на 65%) начиная с ранних сроков гестации и полное восстановление исходных показателей в ранний послеродовой период, что требовало возвращения суточной дозы к исходной. Колебания концентрации ламотриджина в крови во время беременности были более значительными, чем у других АЭП, что в идеале требует мониторингования. Ламотриджин практически не задерживается фетоплацентарным барьером: его концентрации в пупочной вене в ранний послеродовой период и в крови матери были одинаковы. Тератогенез при применении ламотриджина не превышает популяционный уровень. Примерно 50% препарата связывается с сывороточными белками и соответственно около 50% поступает в материнское молоко. Применение ламотриджина у беременных не влияет на уровень витамина К у новорожденных.

Таким образом, ламотриджин характеризуется низким уровнем терактогенности и показан для терапии эпилепсии у беременных. Однако снижение концентрации препарата в сыворотке крови во время беременности и драматическое ее повышение после родов требует соответствующих корректирующих мер.

### Топирамат

Являясь достаточно эффективным средством лечения генерализованных и парциальных форм эпилепсии в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии, топирамат все чаще будет входить в анализ по изучению терактогенного действия АЭП. Эффективная доза препарата при использовании его у взрослых в виде монотерапии составляет 100–500 мг/сут, однако максимальная суточная доза может достигать 1600 мг.

В настоящее время имеются сведения относительно терактогенных свойств высоких доз препарата в отношении костной системы (конечности, пальцы) в эксперименте, но истинный риск его терактогенности неизвестен. Учитывая, что только 13–17% препарата связывается с белками крови, можно предположить, что до 80% его количества может проникать в молоко матери. Данных по влиянию топирамата на концентрацию витамина К найти не удалось.

### Леветирацетам

Леветирацетам активно используют на протяжении последних лет благодаря целому ряду его положительных свойств, таких, как высокая эффективность в отношении парциальных и генерализованных форм эпилепсии, линейная фармакокинетика, отсутствие взаимодействия с другими АЭП и гормональными контрацептивами. Являясь «неметаболизирующимся» АЭП, леветирацетам на 66% выводится в неизменном виде, а остальная его часть – в виде неактивного гидролизованного вне печени метаболита. Леветирацетам не влияет на массу тела, не снижает показатель фертильности, не вызывает остеопороз. Среднесуточ-

ные дозы препарата у взрослых составляют 1000–3000 мг при двукратном приеме. В настоящее время леветирацетам применяют в качестве дополнительного АЭП при комбинированной терапии эпилепсии, однако в целом ряде исследований его эффективность доказана и при использовании в качестве монотерапии.

До 10% леветирацетама связывается с белками крови, соответственно свободная фракция (до 90%) может поступать в молоко кормящей матери.

Таким образом, использование леветирацетама в терапии эпилепсии во время беременности, согласно предварительным данным, не имеет неблагоприятных последствий. Подтверждением этого является широкое использование акушерами пирацетамов во время беременности.

#### Сопутствующие лекарственные средства

Дефицит витамина К у детей, матери которых получали

#### Ведення вагітності і пологів у жінок з епілепсією

**М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, Н.М. Денисенко, О.К. Попель, О.М. Сиса, О.М. Тимофєєва**

Ведення вагітності і пологів у пацієнток з епілепсією – процес, який вимагає злагоджених дій акушера-гінеколога і вузьких фахівців. У статті представлені алгоритми прегравідарної підготовки, ведення вагітності і пологів, а також дані про особливості антиепілептичних препаратів, які дозволять виробити лікарю оптимальну стратегію і тим самим мінімізувати ризик для матері і плода.

**Ключові слова:** епілепсія, вагітність, антиепілептичні препарати.

АЭП, связан с тем, что АЭП, индуцирующие систему цитохрома P450, попадают в организм ребенка и взаимодействуют с витамином, снижая его эффективность.

Витамин К играет ключевую роль в гамма-карбоксилировании глутаминовой кислоты и дальнейшем зависимом от этого витамина каскаде реакций свертывания крови. Отмечено также повышение скорости деградации витамина в ближайшие 24 ч после родов. Согласно общепринятым рекомендациям, в случае применения АЭП во время беременности новорожденному необходимо однократно ввести витамин К в дозе 1 мг/кг подкожно.

#### ВЫВОДЫ

Знания о различных АЭП и изменении их метаболизма при беременности помогают лечащему врачу подобрать адекватную дозу АЭП для минимизации эпилептических припадков и улучшения исходов для матери и плода.

#### Management of pregnancy and delivery in patients with epilepsy

**Makarenko M.V, Govseev D.A, Denysenko N.M, Popel O.K, Sysa O.N., Timofeeva O.N.**

Management of pregnancy and delivery in patients with epilepsy is very difficult process, which requires both obstetric and other expert. In article are given data of preconceptual, gestational period, delivery. Also presented information about AEDs, their metabolism, that allows healthcare professionals to make treatment decisions and to reduce the maternal and child risk.

**Ключевые слова:** epilepsy, pregnancy, anti-epileptic drugs.

#### Сведения об авторах

**Макаренко Михаил Васильевич** – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (096) 457-03-03

**Говсєєв Дмитрий Александрович** – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (096) 457-03-03

**Денисенко Наталья Николаевна** – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (096) 457-03-03

**Попель Ольга Казимировна** – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (050) 560-35-48

**Сиса Оксана Николаевна** – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (050) 633-11-95

**Тимофєєва Елена Николаевна** – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (067) 704-86-66

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В., Карлов В.А., Жидкова И.А., Брагинская С.Г., Златорунская М.А., Кунькина Ю.Б., Иванов А.Е. Особенности ведения беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией // Проблемы репродукции. Спец. выпуск. Материалы III Международного Конгресса по репродуктивной медицине. – 2009. – С. 54.  
2. Власов П.Н. Беременность при эпилепсии, проблемы и перспективы // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – Том 3, № 4. – С. 45–46.

3. Демина Т.Н., Алипова Н.Ф. Ведение беременности и родов у женщин с эпилепсией // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 296.  
4. Златорунская М.А. Оптимизация ведения беременности, родов и послеродового периода у женщин с эпилепсией: Дис. ... канд. мед. наук. – 2014.  
5. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy

registry. *Epilepsia* 54(9), 1621–1627 (2013).  
6. Fried S, Kozler E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf.* 27(3), 197–202 (2004).  
7. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidencebased review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the

Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 73(2), 142–149 (2009). Rigorous evidencebased review.  
8. Johannessen Landmark C, Johannessen SI, Tomson T. Host factors affecting antiepileptic drug delivery pharmacokinetic variability. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64(10), 896–910 (2012).

Статья поступила в редакцию 02.07.2015



## Холестатичний гепатоз вагітних

Г.І. Іщенко, Н.К. Деменіна, Т.І. Пушишева

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

У статті висвітлюють етіологію, клінічні прояви, лабораторні показники патології вагітних – холестатичний гепатоз (внутрішньопечінковий холестаза вагітних). Наведені дані літератури щодо факторів ризику виникнення цього захворювання, його наслідки для вагітної та плода, а також основні клінічні рекомендації щодо ведення вагітних та післяпологового періоду.

**Ключові слова:** вагітність, холестатичний гепатоз, транс-амінази.

Холестатичний гепатоз вагітних (або внутрішньопечінковий холестаза вагітних – ВПХВ) це холестатичне захворювання, що характеризується появою у II або III триместрі вагітності свербіж, підвищеного рівня амінотрансфераз і жовчних кислот (ЖК), зміною активності печінкових ферментів, і також характеризується спонтанним зникненням ознак і симптомів протягом двох-трьох тижнів після пологів [1, 2]. ВПХВ в літературі ще називають ідіоматичним внутрішньопечінковим холестазом або гепатозом вагітних. Це дійсно транзиторна печінкова дисфункція, яка зникає через 1–3 тиж після пологів.

ВПХВ вперше був представлений F. Ahlfeld в 1883 році в Звітах та працях Акушерсько-гінекологічної клініки в Гессені [3]. Стан, описаний в Розділі IV, патологія вагітності, під назвою «жовтяниця вагітних» представляв собою рецидивну жовтяницю вагітних, яка самостійно зникла після пологів [4].

Але більш детальне дослідження етіології, патогенезу та клінічних симптомів було розпочато лише у 1954 році. За наявності свербіж як єдиного ускладнення вагітності слід вважати його безжовтяничною формою «гепатоксемії вагітних» [5, 6].

За визначенням, ВПХВ – є діагнозом виключення [2] і він характеризується наявністю генералізованого свербіж в поєднанні з підвищеним рівнем ЖК та/або трансаміназ в кінці II та III триместру вагітності [2, 4]. Свербіж зникає протягом декількох днів після пологів, а рівень печінкових ферментів, зазвичай, нормалізується протягом 4 тиж.

У міжнародній медичній літературі ВПХВ називають порізному: «акушерський холестаза», «холестатичний гепатоз», «холестаза вагітних», «гепатогестоз», «гестаційний гепатоз», «жовтяниця вагітних», «рецидивна жовтяниця вагітних», «жовтяниця gravidarum», «свербіж gravidarum», «свербіж вагітності». Також описані різні причинні випадки, наприклад «гестаційний гепатоз, що виник внаслідок холестазу» [7–9].

Остання версія Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) включає в себе такі стани під загальною назвою «O26.6 Розлади печінки під час вагітності, пологів та післяпологового періоду», як: холестаза (внутрішньопечінковий) під час вагітності і акушерський холестаза. Латинською мовою терміни звучать так: Morbo sitates hepatis in graviditate, intralaboreset/sive in puerperio: hepato pathia in graviditate, hepatosis gravidarum, cholestasis intrahepatica gravidarum.

Частота виникнення ВПХВ коливається в різних країнах до країни від 0,5% до 28% вагітностей. Так, кілька десятиліть тому захворюваність на ВПХВ була найвищою у Болівії та Чилі (до 14% всіх вагітностей до 1975 р.), особливо серед індіанців Агауанос Чилі (27,6%) і Аїмара індіанців Болівії (13,8%) [10–13], але останнім часом значно зменшилася час-

тота ВПХВ в цих країнах – до менше ніж 2% від загального числа пологів [12]. У країнах Скандинавії і Балтії частота ВПХВ становить до 2% всіх вагітностей, тоді як в інших регіонах Європи, Азії, Північної Америки та Австралії захворюваність складає менше 1% [2, 12, 14].

В Англії холестатичний гепатоз виникає майже у 0,7% вагітних поліетнічних груп населення і у 1,2–1,5% жінок індійсько-азіатського або пакистано-азіатського походження. Поширеність залежить від генетичних і екологічних факторів і коливається між популяціями по всьому світу.

Відомості про поширеність ВПХВ в нашій країні відсутні.

Така ситуація, ймовірно, пов'язана із недостатньою клінічною діагностикою в деяких країнах або віднесенням даного стану до порушення функції печінки, спричиненої гепатитом або надлишковим використанням алкоголю в анамнезі. З іншого боку, деякі захворювання печінки, наприклад первинний біліарний цироз, помилково приймають за ВПХВ.

Етіологія холестатичного гепатозу вагітних до кінця не визначена. Але все ж основними факторами ризику виникнення є: багатоплідна вагітність, обтяжений сімейний анамнез та наявність ВПХВ під час попередніх вагітностей [13, 15]. Важливу роль відіграють спадкові та гормональні фактори. Зокрема, не виключають порушення току жовчі при нормальній вагітності внаслідок надлишкової продукції естрогенів. Це підтверджується розвитком ВПХВ в період найвищої гормональної концентрації і його зникненням через кілька діб після народження дитини у зв'язку з поверненням до норми рівня плацентарних гормонів. На користь ролі гормональних чинників свідчать рецидиви свербіж при повторних вагітностях, а також у зв'язку з менструаціями і вживанням естрогенів [7, 16].

Було висловлено також припущення, що при ВПХВ відбувається посилене виділення автотаксиму – ферменту, який перетворює лізофосфатидилхолін в лізофосфатидилову кислоту (LPA), що в свою чергу збільшує кількість LPA, потужного активатора нейронів, майже немієлінованих нервових закінчень шкірних волокон [17].

Свербіж є основним симптомом, завдяки якому можна запідозрити ВПХВ. У медичній літературі свербіж, пов'язаний з ВПХВ, визначається як свербіж здорової шкіри. Достатньо тривалий та інтенсивний свербіж може призвести до шкірних висипань, спричинених подрапинами. Це, як правило, найбільш інтенсивно проявляється на долонях, підлошпах, шкірі живота і може посилюватися вночі і, таким чином зумовлювати безсоння і втому.

Приблизно 10–15% жінок з ВПХВ страждають від клінічної жовтяниці [4].

Зміни у лабораторних тестах можуть свідчити про можливу появу клінічних симптомів ВПХВ. За даними літератури, доказовим є підвищення всіх або деяких з наступних показників сироватки крові: ALAT, ASAT, AFOS, білірубину і ЖК. Серед них рівень ЖК вважається найбільш важливим предиктором перебігу вагітності [18, 19].

Функціональні зміни, що відбуваються в печінці під час вагітності, так само як і зміни в інших органах і системах організму, спрямовані насамперед на забезпечення нормально-го перебігу вагітності. У цей період суттєво зростає навантаження на печінку у зв'язку зі зміною вуглеводного, жирова-

го і білкового обміну, посилюється інактивація стероїдних гормонів, дещо знижується дезінтоксикаційна функція. Саме тому навіть при фізіологічному перебігу вагітності можна виявити деякі відхилення в результатах клінічного та лабораторного досліджень функції печінки.

При огляді жінок з нормальним перебігом вагітності можна виявити еритему долонь і судинні зірочки. Печінка не пальпується. При проведенні біохімічного дослідження сироватки в останньому триместрі вагітності виявляють помірне підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ), рівня холестерину,  $\alpha$ -1- і  $\alpha$ -2-глобулінів. При цьому велику частину ЛФ становить плацентарна фракція. Активність ГГТП в сироватці крові залишається в межах норми. Рівень ЖК незначно підвищений, швидкість виділення бромсульфалеїну знижена [20].

На підставі цих даних можна зробити висновок, що в III триместрі фізіологічної вагітності має місце слабковиражений холестаза. Рівень білірубину та активність сироваткових трансаміназ – аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) зберігаються в межах норми; концентрація альбуміну, сечовини і сечової кислоти в сироватці знижується. При гістологічному дослідженні біоптату печінки у жінок з нормальною вагітністю не виявляють змін. Печінковий кровотік підтримується в межах норми, незважаючи на збільшення об'єму циркулюючої крові і серцевого викиду. Це досягається за рахунок зменшення печінкової фракції серцевого викиду з 35% у невагітних до 28% у вагітних внаслідок шунтування частини крові через плаценту [21].

Для ВПХВ характерні симптоми, пов'язані з нестачею жовчі в просвіті кишечника і порушенням всмоктування жирів (стеаторея, схуднення, дефіцит жиророзчинних вітамінів). При тривалому існуючому захворюванні може виникнути дефіцит вітаміну D (оссалгія, проксимальна міопатія, остеопороз, іноді остеомаляція), вітаміну E (м'язова слабкість, мозочкова атаксія), вітаміну K (геморагічний синдром, гіпопротромбінемія), вітаміну A («куряча сліпота», гіперкератоз шкіри, ксерофтальмія, кератомаліяція). При ВПХВ може відзначатися значне зменшення маси тіла [16, 22].

ВПХВ підвищує ризик передчасних пологів (12–44%) [18, 23, 24], дистрес плода під час пологів (10–44%) [18, 23, 25] і внутрішньоутробну смерть плода (1–3%) [23, 25]. За даними вчених Великої Британії, важкий перебіг ВПХВ спостерігається в 0,1% вагітностей і пов'язаний з підвищеним ризиком передчасних пологів і мертвонародженням [4]. ЖК вважають причиною несприятливих наслідків для плода [18, 19]. Ризик внутрішньоутробної смерті під час ВПХВ пов'язаний із ЖК, які призводять до аритмії серця плода [26, 27].

### Холестатический гепатоз беременных А.И. Ищенко, Н.К. Деменин, Т.И. Пупышева

В статье освещаются этиология, клинические проявления, лабораторные показатели патологии беременных – холестатический гепатоз (внутрипеченочный холестаз беременных). Приведены данные литературы о факторах риска возникновения этого заболевания, его последствия для беременной и плода, а также основные клинические рекомендации по ведению беременных и послеродового периода.

**Ключевые слова:** беременность, холестатический гепатоз, трансаминазы.

У той самий час у багатьох країнах, незважаючи на численні дослідження високого ризику внутрішньоутробної загибелі плода, клініцисти надають перевагу вичікувальній (у плані розродження) тактиці з ретельним наглядом за вагітними починаючи з 34-го тижня гестації [26]. З цією метою проводять щотижневі кардіотокографії, моніторинг рівнів ЖК, трансаміназ, білірубину, ЛФ, ГГТП, а також інших показників, що характеризують функціональний стан печінки [2].

Основною метою медикаментозного лікування ВПХВ є зменшення клінічних проявів у вагітній та поліпшення стану плода. Антигістамінні, бензотіазепіни, фенобарбітал, опіодні антагоністи, дексаметазон, епомедіол, S-аденозил-L-метіонін і холестирамін були апробовані, але не введені в клінічну практику через обмежену ефективність та/або переносимість [2, 18, 28].

На даний час серед лікарських засобів перевагу віддають препаратам урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Вважають, що завдяки своїй гідрофільності УДХК сприяє захисту від пошкодження жовчних проток гідрофобними ЖК і стимулює екскрецію всіх гепатотоксичних компонентів; тим самим усуваються передумови для прояву ВПХВ, покращуються функціональні показники печінки. Крім того, УДХК знижує транспорт ЖК через трофобласт до плода, що зменшує ймовірність його токсичного ураження [18, 29–31].

Згідно з даними Європейських рекомендацій по веденню вагітних із холестазом рекомендовано наступні методи лікування: використання крему з ментолом 1%, хлорфенірамін (Piriton) 4 мг для симптоматичного полегшення, вітамін К 10 мг на день починаючи з 34 тиж до пологів, щоб зменшити ризик материнської та плодової кровотечі; УДХК – зменшує свербіж і покращує функцію печінки у жінок з ВПХВ у дозі 500 мг (однократно або розділена порівну доза на декілька вживань) [29, 31]. Ударна первинна доза, може бути збільшена до 1,5 г на день.

Зважаючи на серйозність ускладнень ВПХВ для плода розродження показане на 38-у тижні шляхом індукції пологів [26]. Іноді при важкому холестази, щоб уникнути перинатальної смертності, індукцію проводять на 36-у тижні. Необхідно ретельне спостереження за станом плода; при його гіпоксії проводять дострокове розродження. Кесарів розтин в цій групі вагітних виконують частіше у зв'язку із загрозою або початковими проявами асфіксії плода. Розродження, як правило, призводить до зникнення симптомів ВПХВ.

Післяпологове зникнення симптомів і нормалізація печінкових проб має вирішальне значення в підтвердженні діагнозу ВПХВ.

Усі жінки з попередньо діагностованим ВПХВ повинні повторити печінкові проби через два тижні після пологів.

### Intrahepatic cholestasis of pregnancy A.I. Ischenko, N.K. Demenina, T.I. Pupisheva

The article described the etiology, clinical manifestation and biochemical parameter in pregnant women with cholestatic hepatotoxicity (intrahepatic cholestasis of pregnancy). The data of literature concerning risk factor of this disease, its consequences for the pregnant woman and the fetus, as well as major world wide clinical advice of pregnancy and postpartum period.

**Key words:** pregnancy, cholestatic hepatotoxicity, transaminase.

### Сведения об авторах

**Ищенко Анна Ивановна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 233-75-91

**Деменина Надежда Казимировна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

**Пупышева Татьяна Ивановна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? / Beuers U., Puhl T. //Hepatology. – 2006. – № 43. – P. 647–649.
2. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management /Lammert F., Marschall H.U., Glantz A., Matern S. //J. Hepatol. – 2000. – № 33. – P. 1012–1021.
3. Ahlfeld F. Bericht und Arbeitena usderge burtshilfflich-gynaekologi schen Klinikzu Giessen 1881–1882, 1883./ Ahlfeld F. – Leipzig, Grunow F.W. – P. 148.
4. Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy /Williamson C., Geenes V. //Obstet. Gynecol. – 2014, Jul. – № 124 (1). – P. 120–133.
5. Knox T.A. Liver disease in pregnancy /Knox T.A., Olans L.B.// N Engl. J. Med. –1996. – № 335. – P. 569–576.
6. Nichols A.A. Cholestasis of pregnancy: a review of the evidence / Nichols A.A. //J. Perinat. Neonatal. Nurs. – 2005. – № 19. – P. 217–225.
7. Mullally B.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature / Mullally B.A., Hansen W.F.//Obstet. Gynecol. Surv. – 2002. – № 57. – P. 47–52.
8. Poupon R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: from bedside to bench to bedside. Liver Int. – 2005. – № 25. – P. 467–468.
9. Saleh M.M. Intrahepatic Cholestasis of pregnancy: Review of the literature and evaluation of current evidence / M.M. Saleh, K.R. Abdo// J. of Womens Health. – 2007. – № 16. – P. 5–8.
10. Kondrackiene Jurate Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems / Jurate Kondrackiene, Limas Kupcinskas// World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14 (38). – P. 5781–5788.
11. Mays J.K. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy / Mays J.K. //Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – Apr., 2010. – № 22 (2). – P. 100–103.
12. Pathak B. Cholestasis of pregnancy / Pathak B., Sheibani L., Lee R.H. //Obstet Gynecol. Clin. North. Am. Jun. – 2010. – № 37 (2). – P. 269–82.
13. Roponen A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – genetic back ground, epidemiology and hepatobiliary consequences / Roponen A. //Academic Dissertation. Helsinki University Central Hospital. – May 19, 2006. – P. 10, 22–25, 42.
14. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study / Bacq Y., Sapey T., Brechot M.C., Pierre F, Fignon A., Dubois F. //Hepatology. – 1997. – № 26. – P. 358–364.
15. Intrahepatic cholestasis of pregnancy asanindicator of liver and biliary diseases: a population-basedstudy /Ropponen A., Sund R., Riikonen S., Ylikorkala O., Aittomaki K. //Hepatology. – 2006. – № 43. – P. 723–728.
16. К вопросу о холестазае беременных /Тимофеева Т.В., Петрищев Н.Н., Зайнулина М.С., Мухина И.Н. // Журналь акушерства и женскихъ бользней. – 2001. – Выпуск 2.
17. Mediators of pruritus during cholestasis./ Oude Elferink R.P., Kremer A.E., et al. // Current opinion in gastroenterology. – 2011. – № 27 (3). – P. 289–293.
18. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid /Glantz A., Marschall H.U., Lammert F., Mattsson L.A. //Hepatology. – 2005. – № 42. – P. 1399–1405.
19. Transcriptional dynamics of bile salt export pump during pregnancy: mechanisms and implications in intrahepatic cholestasis of pregnancy /Song X., Vasilenko A., Chen Y., Valanejad L., Verma R., Yan B., Deng R. //Hepatology, 2014, Dec. – № 60 (6). – P. 1993–2007.
20. Подымова С.Д. Болезни печени. – М., 1998. – С. 622–627.
21. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М., 1999. – С. 268–273.
22. Fagan E.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / Fagan E.A. //Clin. Liver. Dis. – 1999. – № 3. – P. 603–632.
23. Fisk N.M. Fetal outcome in obstetric cholestasis / Fisk N.M., Storey G.N. //Obstet. Gynaecol. – 1988. – № 95. – P. 1137–1143.
24. Frise C.J. Gastrointestinal and liver disease in pregnancy. Jun 2013 / Frise C.J., Williamson C. – In: Clinical medicine. – № 13 (3). – P. 269–274.
25. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Perinatal outcome associated with expectant management /Alsulyman O.M., Ouzounian J.G., AmesCastro M. and Good-win T.M. //Am. J. of Obstetrics & Gynecology. – 1996. – № 175. – P. 957–960.
26. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery /Lo J.O., Shaffer B.L., Allen A.J., Little S.E., Cheng Y.W., and Caughey A.B. //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2014. – Vol. 28. – P. 1–5.
27. Bile acids induce arrhythmias in human atrial myocardium -implications for altered serum bile acid composition in patients with atrial fibrillation /Rainer P.P., Primessnig U., Harenkamp S. et al.//Heart. – 2013. – Vol. 99, no. 22. – P. 1685–1692.
28. Palmer D.G. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical review /Palmer D.G., Eads J. //J. Perinat. Neonatal. Nurs. – 2000. – № 14. – P. 39–51.
29. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy /Binder T., Salaj P., Zima T., Vitek L. //J. Perinat. Med. – 2006. – № 34. – P. 383–391.
30. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport a cross the human placenta /Serrano M.A., Brites D., Larena M.G., Monte M.J., Bravo M.P., Oliveira N., Marin J.J.//J. Hepatol. – 1998. – № 28. – P. 829–839.
31. Unusual case of severe cholestasis of pregnancy with early onset, improved by ursodeoxycholic acid administration / Brites D, Rodrigues C.M., Cardoso M.C., Graca L.M. //Eur. J. Obstet.Gynecol.Reprod. Biol. – 1998. – № 76. – P. 165–168.
32. Interventions for treating cholestasis in pregnancy /Gurung V., Stokes M., Middleton P., Milan S.J., Hague W., Thornton J.G. //The Cochrane Database of Systematic reviews. – 2013, Issue 6.

Статья поступила в редакцию 26.06.2015



УДК: 616.432

# Клінічна картина та нейроендокринний статус у хворих на аденому гіпофіза

Г.П. Пасічник

КЛ «Феофанія» Державного Управління справами Президента України, м. Київ

У роботі проаналізовано результати досліджень нейроендокринного статусу в 112 хворих на аденому гіпофіза, яка надмірно продукує пролактин (46), соматотропін (12) аденокортикотропін (8) та гормонально неактивну пухлину (46).

**Ключові слова:** аденома, гіпофіз, внутрішньочерепний тиск, гірсутизм, хвороба Кушинга, акромегалія, аденокортикотропний гормон, соматотропний гормон, пролактин.

Пухлини головного мозку – важкі захворювання, які пошкоджують вищі регуляторні центри організму, спричиняючи ураження особистості, порушення нейроендокринної регуляції усіх функцій організму [6]. Вони перебігають злякано, тому для радикального лікування потребують операційного втручання під наркозом та періопераційної інтенсивної терапії [1].

У всьому світі протягом останніх років спостерігається зростання захворюваності на пухлини головного мозку, які складають близько 11 на 100 000 населення. В Україні за рік оперують понад 4,5 тис. хворих із внутрішньомозковою пухлиною [9]. Згідно з даними вітчизняних та зарубіжних авторів, до 15% серед усіх пухлин головного мозку становлять аденоми гіпофіза [5, 10, 12], які є найпоширенішими утвореннями хіазмально-селлярної ділянки. Найбільш часто захворювання спостерігається у осіб молодого і працездатного віку, 75% випадків припадає на вік від 20 до 50 років. Поширеність гормонально активних аденом становить до 20:1 000 000 населення, зі щорічним виявленням 2 випадків на 100 000 населення.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділенні нейрохірургії та у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (неврологічне) КЛ «Феофанія» протягом періоду 2008–2013 років обстежено 112 хворих на аденому гіпофіза (таблиця).

Під час госпіталізації у пацієнтів з'ясовували паспортні дані, детально збирали анамнез, проводили загальноклінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження.

Усім хворим до операції було проведено повне клініко-інструментальне обстеження, яке включало детальне неврологічне, нейроофтальмологічне, нейроотоневрологічне дослідження, спеціальні нейрохірургічні обстеження.

Усіх пацієнтів оглядав терапевт (кардіолог), їм виконували електрокардіографічне обстеження та оглядову рентгенографію органів грудної клітки, ультразвукове дослідження внутрішніх органів.

Для уніфікації результатів досліджень у кожного пацієнта визначали антропометричні дані (зріст, масу тіла) та обчислювали площу поверхні тіла [3].

Рутинно проводили ендокринологічні дослідження:

1. Дослідження вмісту пролактину. Використовували аналіз Architect Prolactin, який є двостадійним імуноаналізом для визна-

чення пролактину в сироватці або плазмі людини з допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу на мікрочастинках (XIAM) і гнучкого протоколу аналізу під назвою Chemiflex.

У чоловіків в нормі рівень пролактину становить 7,30 (2,58–18,12) нг/мл, а у жінок 8,74 (1,20–29,93) нг/мл [4, 7].

2. Дослідження аденокортикотропного гормону (АКТГ). В основі тесту IMMULITE АСТН – твердофазний хемілюмінесцентний імуноферментний аналіз (сендвіч).

У нормі рівень АКТГ становить 24 пг/мл (від невизначеності до 46 пг/мл) [8, 13].

3. Кількісне визначення гормону росту. Вміст соматотропного гормону (СТГ) в сироватці плазми крові проводили на аналізаторах IMMULITE і IMMULITE 1000 (твердофазний хемілюмінесцентний імуноферментний аналіз).

В окремих хворих на акромегалію при нормальному базальному рівні СТГ використовували тест на пригнічення секреції гормону після введення глюкози. При індукованій гіперглікемії у пацієнтів з акромегалією рідко відзначається зниження базального рівня СТГ при проведенні тесту (нг/мл).

Норма для чоловіків – до 1 нг/мл, для жінок – до 10 нг/мл [2].

Разове визначення базального рівня СТГ містить мало діагностичної інформації. Тому у деяких випадках для дослідження характеру секреції гормону проводили наступний моніторинг: визначали рівень СТГ кожні 20–30 хв протягом 12–24-годинного періоду. Крім того, для оцінювання секреції СТГ використовують різні провокаційні тести (на стимуляцію та пригнічення вироблення гормону) [11].

Діагноз був встановлений на основі аналізу анамністичних даних, а саме – на динаміці зорових розладів, особливостей неврологічних та нейроендокринних порушень, а також безперечних клініко-рентгенологічних даних та верифікований під час операції та за даними гістологічних досліджень тканини видаленої пухлини.

У досліджуваних хворих на аденому гіпофіза характерними особливостями клінічних проявів був їхній поліморфізм, який корелював із змінами вмісту гормонів у сироватці крові, порівняно з нормою.

У хворих на *гормонально неактивну пухлину* (46, або 41,1% серед усіх досліджуваних пацієнтів), як правило, рівень гормонів у сироватці крові суттєво не відрізнявся від норми (знаходився на рівні верхньої її межі). Клінічно такі хворі скаржилися на головний біль (75,5% від усіх пацієнтів), порушення зору (50,0%), що при обстеженні проявлялося застійними дисками зорових нервів, обмеженням полів зору, бігемпоральною геміанопсією. У 33% хворих виявляли зростання внутрішньочерепного тиску з формуванням початкових стадій глаукоми.

У хворих на *пролактиному* (46, або 41,1% серед усіх пацієнтів) вміст пролактину в крові становив 205,0±32,5 нг/мл (p<0,01), в той час, як у нормі – 10,8±1,2 нг/мл.

## Розподіл хворих на аденому гіпофіза залежно від гормональних порушень

Кількість пацієнтів	Групи хворих на:				
	Нормогормоно-секретуючі пухлини	Пролактиноми	Соматотропіноми	Аденокортикотропіноми	Усього
Кількість пацієнтів	46	46	12	8	112
%	41,1	41,1	10,7	7,1	100

У жінок з цією патологією найчастішими симптомами захворювання була галакторея (68,8%) або її поєднання з порушенням менструального циклу (48,5%); у чоловіків – зниження лібідо і потенції (54,6%), іноді в поєднанні з лактореєю. Лактореєю ми відзначали у 40% обстежуваних, ступінь її вираженості був різним.

При огляді хворих з гіперпролактинемією привертали увагу шкірні прояви: акне (34,2%), гірсутизм (42,2%). Це пояснюється надлишковою секрецією пролактину, яка може стимулювати наднирникові залози та, в свою чергу, підвищувати секрецію андрогенів [2].

При АКТГ-продукувальних пухлинах (8, або 7,1% серед усіх досліджуваних) у пацієнтів було виявлено підвищення секреції АКТГ і кортикостероїдів. При визначенні АКТГ радіоімунологічним методом ми виявляли значне –  $515,0 \pm 25,4$  пг/мл (при нормі 20–90 пг/мл) підвищення його рівня.

У хворих цієї групи ми виявляли симптомокомплекс хвороби Кушинга. Усі пацієнти часто скаржилися на головний біль (75,0%) та біль у кістках (25,0%), сонливість і підвищену втомлюваність, погіршення пам'яті (50,0%) та апетиту (75,0%).

При загальному огляді у таких хворих відзначали диспластичне ожиріння з надлишковим відкладанням жиру у верхній частині тулуба, що особливо контрастувало з відносно тонкими кінцівками. У них ми виявляли м'язову слабкість (у 75% пацієнтів), особливо виражену в проксимальних відділах плечового поясу і нижніх кінцівок. Зазвичай обличчя у таких хворих «місяцеподібне», багряно-червоного кольору з ціанотичним відтінком. У більшості із них відзначали потоншення шкіри, її сухість та гіперпигментацією (28,3%), численні геморагічні висипання та багряно-фіолетові смуги внаслідок її розтягування. У половині жінок (50%) спостерігали гіпертрихоз.

Також для цих хворих характерними були порушення терморегуляції, підвищення артеріального тиску (75%). У 25% випадків ми виявляли гіперглікемію (що підтверджувало наявність у пацієнтів супутнього цукрового діабету стероїдного генезу).

При біохімічних дослідженнях крові у пацієнтів виявляли гіпернатріємію:  $Na^+ - 148,6 \pm 2,5$  ммоль/л, гіпокаліємію:  $K^+ - 3,7 \pm 0,1$  ммоль/л та метаболічний алкалоз у стадії компенсації:  $pH - 7,45 \pm 0,02$ ;  $BE - 4,5 \pm 0,03$ .

При ЕКГ-дослідженнях виявляли характерні порушення, які проявлялися зниженням (у 27% інверсією) зубця T, зниженням амплітуди QRS. У 75% пацієнтів встановлювали діагноз

міокардіодистрофії, ймовірно, електролітно-стероїдного генезу, з проявами мерехтіння передсердь (25%), та екстрасистолій (50%).

Серед хворих на аденому гіпофіза з соматотропіною (12, або 10,7% серед пацієнтів) рівень гормону в сироватці крові у обстежуваних з активною фазою захворювання склав  $21,5 \pm 3,2$  нг/мл при нормі  $3,82 \pm 0,2$  нг/мл ( $p < 0,01$ ). Виявляли підвищення інтегрованої концентрації СТГ за 24 год, яка в 10–15 разів перевищувала ту, що спостерігалась у практично здорових осіб. Середньодобовий рівень гормону росту в сироватці крові хворих на акромегалію перевищував у 1,7–3,2 разу показники, які спостерігаються у здорових осіб.

Пацієнти скаржилися на інтенсивний біль (у 83,4%). Локалізація болю: голова (64,0%), кінцівки і, особливо, суглоби (83,4%) У переважної більшості хворих відзначали надмірна маса тіла, збільшення кистей рук та стоп, «огру-біння» рис обличчя; а також порушення зору (24,9%), двоїння в очах.

Жінки у більшості випадків відзначали аменорею (у 75,5%), чоловіки – зниження статевого потягу.

При огляді пацієнтів у них виявляли такі характерні ознаки: непропорційно великий череп за рахунок нерівномірного збільшення надбрівних дуг, носа, вушних раковин, язика, нижньої щелепи. При цьому спостерігали збільшення проміжків між зубами (діастема [2]), великий язик. Збільшені кисти рук і стопи (у 83,4%). Шкіра обличчя та тулуба потовщена, збирається в складки. Посилений ріст волосся. Грудна клітка збільшена, міжреберні проміжки розширені, ребра потовщені. Легені – емфізематозні. Практично в усіх пацієнтів серце при акромегалії збільшене в розмірах за рахунок потовщення стінок шлуночків і передсердь.

У 83% пацієнтів при ЕКГ-дослідженнях виявляли порушення міжшлуночкової провідності, порушення коронарного кровообігу.

При ультразвукових дослідженнях в усіх хворих виявляли збільшення розмірів внутрішніх органів: печінки, селезінки та нирок. У 4 хворих (25%) відзначали зоб. Біохімічні дослідження виявляли гіперліпідемію, гіперхолестеринемію; у третині пацієнтів – порушення обміну вуглеводів (гіперглікемію). Для цих хворих характерним було також достовірне зростання рівня залишкового азоту –  $4,6 \pm 0,4$  ммоль/л;  $p < 0,05$ .

При офтальмологічному дослідженні у більшості пацієнтів спостерігали застійні диски зорового нерва, обмеження полів зору, бітемпоральну геміанопсію, у 25% – підвищення внутрішньочинного тиску з формуванням початкових стадій глаукоми.

### Клиническая картина и нейроэндокринный статус у больных аденомой гипофиза Г.П. Пасичник

В работе проанализированы результаты исследований нейроэндокринного статуса в 112 больных аденомой гипофиза, которая чрезмерно производит пролактин (46), соматотропин (12) адренокортикотропин (8) и гормонально неактивную опухоль (46).

**Ключевые слова:** аденома, гипофиз, внутричерепное давление, гиперсутизм, болезнь Кушинга, акромегалия, адренокортикотропный гормон, соматотропный гормон, пролактин.

### The clinical picture and neuroendocrine status in patients with pituitary adenoma G.P. Pasichnyk

The results of research neuroendocrine status in 112 patients with pituitary adenoma that produces prolactin (46), somatotropin (12) adrenokortykotropin (8) and hormonally inactive tumor (46).

**Key words:** adenoma, pituitary gland, intracranial pressure, hirsutism, Cushing's disease, acromegaly, adrenocorticotrophic hormone somatotropin hormone prolactin.

### Сведения об авторе

Пасичник Геннадий Петрович – Отделение анестезиологии и интенсивной терапии КБ «Феофания» Государственного Управления делами Президента Украины, 03187, г. Киев, ул. Заболотного, 21; тел.: (044) 259-64-29

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аденомы гипофиза : клиника, диагностика, лечение / под ред. проф. Б.А. Кадашева. – Москва: [б.и.]; Тверь: Триада, 2007. – 367 с.
2. Балаболкин М.И. Эндокринология / М.И. Балаболкин // М.: Москва. – 1998. – 416 с.
3. Гнатив В.В. Способ диагностики гипоксии. А.с. 1673041 СССР, МКИ А 61 В 5/00, 10/00 / В.В. Гнатив, В.И. Лысенко (СССР). – Заявлено 16.02.88; Опубл. 30.08.91, Бюл. № 12. – 3 с.
4. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным

- методам диагностики / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 822 с.
5. Клинічний протокол надання медичної допомоги хворим із аденомою гіпофіза // Український нейрохірургічний журнал. – 2008. – № 3. – С. 101–102.
6. Коттрелл Д.Е. Этот хрупкий мозг – очень юный и старый / Д.Е.Коттрелл // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 4. – С. 5–12.
7. Медведев В.В. Клиническая лабораторная диагностика : справочник для врачей / В.В. Медведев,

- Ю.З. Волчек / Под ред. В.А. Яковлева. – СПб.: Гиппократ, 2006. – 360 с.
8. Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун // М.: Медицина, 2006. – 543 с.
9. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідемічну ситуацію. 2010 рік: [монографія]; за ред. О.В. Аніщенко. – К., 2011. – 461 с.
10. Aron D.C. Pituitary incidentalomas / D.C. Aron, T.A. Howlett // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. – 2000. – N 29. – P. 205.
11. Chernicky C.C. Laboratory tests and diagnostic procedures / C.C. Chernicky, B.J. Berger; 5th ed. – Saunders Elsevier, 2008. – 1232 pp.
12. Levy A. Болезни гипофиза: клинические проявления, диагностика и лечение / A. Levy // Медицина світу. – 2006. – Том 20, № 2. – С. 103–114.
13. Wilson D.D. McGraw-Hill Manual of laboratory & diagnostic tests / D.D. Wilson; 1 ed. – McGraw-Hill Professional, 2007. – 608 pp.

Статья поступила в редакцию 06.07.2015

# Восстановление гомеостаза половых гормонов после искусственного прерывания беременности. Возможности негормональной реабилитации

О.В. Грищенко<sup>1</sup>, О.В. Головина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования,

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

В работе изучены закономерности восстановления гормонального профиля у женщин после искусственного прерывания беременности. Установлены возможности реабилитационной терапии в послеоперационный период с использованием препарата специального экстракта *Vitex Agnus Castus* – BNO 1095, стандартизованного по содержанию циклических дитерпенов, обладающих пролактинингибирующей способностью (Циклодинон®). Под действием препарата на основе экстракта BNO 1095 восстановление двухфазного цикла наблюдалось уже со 2-го месяца у 75% женщин, а к VI циклу отмечалось практически полное восстановление менструальной функции и гомеостаза основных половых гормонов. Полученные данные свидетельствуют о необходимости включения в комплекс реабилитационных мероприятий после искусственного аборта средств, обеспечивающих более быстрое восстановление нормальных взаимоотношений в системе гипоталамус–гипофиз–яичники.

**Ключевые слова:** искусственное прерывание беременности, гормональные нарушения, восстановление менструального цикла, BNO 1095, Циклодинон.

Репродуктивное здоровье является неотъемлемой частью общего здоровья женщины и может оказывать значительное как положительное, так и отрицательное влияние, на ее качество жизни в разные физиологические периоды. Усилиями последних десятилетий в Украине удалось значительно снизить частоту наступления нежелательных беременностей. Это стало возможным благодаря популяризации современных методов контрацепции и повышению медицинской грамотности населения. В то же время, по данным мировой статистики сохраняется довольно высоким уровень нежелательных беременностей и связанных с ними осложнений вплоть до материнской смертности (И.Б. Вовк, 2002; С.А. Ласачко с соавт., 2010). Невзирая на некоторое постепенное снижение числа аборт в Украине, все равно, по данным официальной статистики, фиксируют 200–250 тыс. случаев искусственного прерывания беременности. Смертность от осложнений аборта, по данным ВОЗ, в странах, где женщины имеет доступ к безопасным аборт, вероятность смерти вследствие аборта, выполненного с использованием современных методов, не превышает 1 на 100 000 вмешательств (2004). Для сравнения, в странах, не обеспечивающих доступ женщин к безопасным аборт, вероятность смерти от осложнений аборта на ранних сроках составляет 0,9–3,5 на 1000 вмешательств. Ежегодно в мире из 500 тыс. женщин детородного возраста, погибающих от причин, связанных с беременностью, 15% случаев составляет смертность в результате осложнений небезопасного аборта.

Аборты подразделяются на безопасные и небезопасные. Небезопасные аборты приводят примерно к 70 тыс. женских смертей и около 5 млн инвалидностей в год во всем мире. При проведении безопасного аборта риск осложнений значительно ниже, чем при небезопасном. Сами методы без-

опасного аборта также различаются по вероятности осложнений. Кроме того, вероятность осложнений зависит от качества выполнения процедуры и срока беременности. Легальные аборты, проводимые в развитых странах, являются одними из наименее опасных процедур в современной медицинской практике.

Особенно опасен аборт для совсем юных девушек, едва достигших фертильного возраста, когда организм еще полностью не сформировался. В таких случаях статистика бесплодия намного выше. Специалисты утверждают, что любой, даже выполненный на самых ранних сроках и на высочайшем профессиональном уровне, аборт никогда не проходит бесследно и оборачивается физическими, моральными, эмоциональными, гормональными, социальными и психологическими травмами (Ласачко С.А. и соавт., 2012). Постабортный период у молодых женщин характеризуется длительным восстановительным периодом, сопровождается гормональным дисбалансом и требует медицинской коррекции.

При стрессе, каковым является аборт для организма, происходит нарушение регуляции менструальной функции. Вследствие напряжения всех систем адаптации множество клеток паравентрикулярных ядер гипоталамуса находятся в состоянии возбуждения, в гипофизе усиливается синтез гонадотропинов, нарушается соотношение фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (ФСГ и ЛГ). Вместо почасового выброса ЛГ наблюдается монотонное повышенное его выделение, яичники увеличиваются, они выделяют эстрогены, надпочечники – глюкокортикостероиды. Эти изменения носят функциональный характер и обратимы. Повышается также содержание пролактина, что приводит к еще большему диссонансу гормонального гомеостаза. Вслед за этим происходят анатомические нарушения во внутренних половых органах, особенно в яичниках. При отсутствии коррекции данного состояния в дальнейшем наиболее часто формируется недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), вторичный синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гиперплазия эндометрия и другие.

Учитывая разнообразие звеньев патогенеза последствий аборта, в комплекс реабилитационных мероприятий включают комбинированные эстроген-гестагенные гормональные контрацептивы (КОК), которые угнетают выработку гонадотропинов и гонадотропинов гипоталамусом и гипофизом, что создает в организме искусственный цикл, напоминающий гормональный профиль ранних сроков беременности. Таким образом, организм женщины после начала использования КОК легче переносит послеабортный «гормональный» стресс. Также, в таком случае, легче предотвратить наступление следующей непланированной беременности. Несмотря на это, применение КОК не решает другой проблемы, связанной с прерыванием беременности. Известно, что беременность, сопровождается повышением сыровоточного уровня пролактина, играющего роль в подготовке молочной железы (МЖ) к лактации. Прерывание беременности, будучи мощ-



ным физиологическим стрессором, также обуславливает развитие гиперпролактинемии, которая в данном случае может рассматриваться как патологическое состояние. Известно, что женщины, перенесшие репродуктивные потери в анамнезе, имеют существенно более высокий риск развития дисгормональных заболеваний МЖ, нарушений менструального цикла (МЦ), связанных с недостаточностью 2-й фазы МЦ (Ласачко С.А. и соавт., 2012). В настоящее время, помимо КОК, имеется значительный опыт применения стандартизованного экстракта *Vitex Agnus Castus* – BNO 1095 (активное вещество препаратов Мастодионин и Циклодионин) для негормональной реабилитации после прерывания беременности. В исследовании была подтверждена эффективность реабилитации в отношении ускорения восстановления нормальной гормональной регуляции репродуктивной функции, а также профилактики дисгормональных заболеваний МЖ.

Кроме того, в экстракте BNO 1095 *Kuiper* и соавторы (1998) идентифицировали изофлавоны апигенин и доказали его способность выступать агонистом  $\beta$ -эстрогеновых рецепторов, чем и объясняется его влияние на репродуктивную систему человека. Известно также, что фитопрепараты на основе специального экстракта BNO 1095 (Циклодионин, Мастодионин) имеют доказанную высокую терапевтическую эффективность по восстановлению ритма менструаций (В.П. Сметник и соавт.; 2005, Т.Ф. Татарчук с соавт., 2013). Данные препараты обладают высоким профилем безопасности и практически не имеют противопоказаний за исключением индивидуальной непереносимости.

**Цель исследования:** изучить особенности становления гормональных взаимоотношений в организме женщины после прерывания нежелательной беременности и разработать оптимальные подходы к реабилитации менструальной функции с использованием высокодозового препарата специального экстракта BNO 1095 (плодов *Agnus Castus*) – Циклодинона.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 50 молодых женщин, которые перенесли операцию искусственного прерывания беременности в сроке от 8 до 12 нед в условиях лечебного учреждения. В исследование вошли женщины, у которых операция и послеоперационный период протекали без осложнений. В зависимости от выбранной тактики реабилитации все обследованные были разделены на две клинические группы. В I клиническую группу вошли 30 женщин, которым с целью восстановления нарушенных взаимоотношений в системе гипоталамус–гипофиз–яичники назначали препарат Циклодионин® на протяжении 6 циклов. II группу составили 20 пациенток в послеабортный период, которые в силу различных причин отказались от проведения реабилитации. Контролем служили 20 молодых женщин без нарушений МЦ, у которых не было прерывания беременности.

По возрастному составу обследованные нами женщины были достаточно однородны. Их средний возраст по группам составил: группа I –  $19,1 \pm 1,1$  и группа II –  $20,8 \pm 0,8$  года соответственно. Анализ менструальной функции обследованных показал, что менархе у подавляющего большинства женщин было в возрасте  $12,7 \pm 1,3$  года. Лишь у 2 пациенток I группы имело место позднее менархе после 15 лет. Среди нарушений менструальной функции у всех пациенток превалировала опсоменорея (16,6%), полименорея (13,3%), альгодисменорея (6,6%).

В послеоперационный период женщинам обеих клинических групп проводили стандартное общеклиническое обследование.

Для оценки состояния репродуктивной системы обследованных женщин применяли метод иммуноферментного анализа для определения уровня в крови гипофизарных гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактина – ПРЛ), яичниковых (Е2, П),

тестостерона и кортизола стандартными наборами фирмы «Хоффман Ла Рош» (Франция).

Всем больным была проведена ультразвуковая диагностика состояния органов малого таза трансабдоминальным секторальным датчиком (3,5, 5, и 7,5 МГц) аппаратом «Siemens Sonoline».

Функциональная оценка эндокринного статуса заключалась в исследовании менструальной функции по общепринятой методике с проведением тестов функциональной диагностики деятельности яичников, измерением базальной температуры.

При необходимости производили патогистологическое исследование соскобов эндометрия.

Качество жизни пациенток оценивали по таким параметрам, как регулярность, длительность МЦ и интенсивность болевых ощущений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сразу после медицинского аборта из всех 50 женщин нормальный овуляторный цикл наблюдался только у 12% женщин, у 28% установлен овуляторный цикл с НЛФ, а большую группу – 58% составили молодые женщины с ановуляторным циклом.

К VI МЦ у 60% пациенток группы II, которые не получали реабилитационную терапию, отмечался нормальный овуляторный цикл, у 24% – овуляторный цикл с НЛФ и у 16% – ановуляторный цикл. Высокий процент ановуляторных циклов через полгода после перенесенного аборта можно объяснить сниженным уровнем прогестерона во вторую фазу МЦ и высоким уровнем ПРЛ.

В I группе пациенток, которые с целью реабилитации получали Циклодионин, к VI циклу после аборта нормальный овуляторный цикл наблюдался у 86,6% пациенток, у 13,4% – цикл с НЛФ. В 90% наблюдений МЦ стал регулярным, кровянистые выделения умеренные.

Восстановление гипофизарно-яичниковой системы после искусственного аборта происходило только к VI МЦ. Снижение количества ановуляторных циклов, нормализация гормонального гомеостаза через 6 мес после аборта у молодых женщин, принимавших Циклодионин, по сравнению с группой пациенток, которые не получали реабилитационную терапию, является положительным фактором для более быстрого и полного восстановления их репродуктивного здоровья после аборта.

Проведенное динамическое наблюдение за восстановлением гормонального гомеостаза показало следующие его особенности у обследованных женщин (табл. 1). Было установлено, что в 1-й месяц после прерывания беременности отмечается повышение ФСГ в разные фазы МЦ в обеих группах женщин. Так в 1-й месяц после аборта уровень ФСГ на 7-й день МЦ составил в группе I –  $6,79 \pm 0,50$  МЕ/л, в группе II –  $6,69 \pm 0,44$  МЕ/л; на 21-й день цикла в группе II –  $5,07 \pm 0,44$  МЕ/л, в группе I –  $5,18 \pm 0,26$  МЕ/л, что существенно превышает показатели контрольной группы, которые составили соответственно  $2,87 \pm 0,47$  МЕ/л и  $1,79 \pm 0,15$  МЕ/л ( $p < 0,05$ ).

В следующие два цикла уровень гормона оставался достаточно высоким и приблизился к показателям у здоровых женщин (контроль) только к VI МЦ. В VI МЦ уровень ФСГ в 1-й фазе составил  $1,78 \pm 0,18$  МЕ/л во II группе пациенток и  $1,82 \pm 0,23$  МЕ/л в I группе, получавшей Циклодионин (контрольная группа –  $2,87 \pm 0,47$  МЕ/л), во 2-й фазе –  $2,76 \pm 0,26$  МЕ/л (II группа) и  $2,63 \pm 0,46$  МЕ/л (I группа), в то время как в контрольной группе –  $1,79 \pm 0,15$  МЕ/л ( $p < 0,05$ ).

Концентрация ЛГ у девушек I и II групп после прерывания беременности в течение первых трех МЦ после аборта имела изменения, аналогичные изменениям концентрации ФСГ, и была выше показателей контроля. К VI МЦ этот показатель на 7-й день цикла практически не отличался во всех

Таблица 1

**Показатели секреции гонадотропных гормонов в крови у обследованных женщин после прерывания беременности (M±m)**

Группы	n	Показатели			
		ЛГ, МЕ/л		ФСГ, МЕ/л	
		7-й день МЦ	21-й день МЦ	7-й день МЦ	21-й день МЦ
I	20	4,39±0,41	7,68±0,31	6,69±0,44	5Д8±0,26
II	24	4,45 ±0,42*	7,7±0,30*	6,79±0,50*	5,07±0,44
Контрольная	74	1,76±0,41	2,61 ±0,43	2,87±0,47	1,79±0,15
<i>II МЦ после искусственного аборта</i>					
I	20	4,47±0,42	7,60±0,31	6,39±0,47	5,14±0,36
II	24	4,38±0,41	7,59±0,29	6,43±0,51	5,12±0,50
Контрольная	74	1,76±0,41	2,61 ±0,43	2,87±0,47	1,79±0,15
<i>VI МЦ после искусственного аборта</i>					
I	20	1,98±0,34*	3,39±,36	2,63±0,46*	1,84±0,23*
II	24	1,51±0,13*	3,06±0,27	2,76±0,26*	1,78±0,18

Таблица 2

**Показатели секреции половых гормонов у обследованных больных, (M±m)**

Группы	n	Показатели			
		Тестостерон, нмоль/л		ПГ E2, нмоль/л	
		7-й день МЦ	21-й день МЦ	7-й день МЦ	21-й день МЦ
<i>I МЦ после аборта</i>					
I	20	2,8±0,13	3,01±0,15	0,94±0,07*	1,20±0,09
II	24	2,86±0,15	3,15±0,15	0,91±0,04	1,13±0,04
Контрольная	74	2,57±0,29	2,49±0,26	0,53±0,02	1,06±0,21
<i>II МЦ после аборта</i>					
I	20	2,71±0,14	2,89±0,12	0,81 ±0,09	0,94±0,12*
II	24	2,7±0,16*	2,93±0,14	0,7±0,06	0,95 ±0,05
Контрольная	74	2,57±0,29	2,49±0,26	0,53±0,02	1,06±0,21
<i>VI МЦ после аборта</i>					
I	20	2,61±0,14	2,54±0Д3	0,59±0,12	1,10±0,07
II	24	2,53±0,13*	2,51±0,10	0,54±0,06	1,06±0,06
Контрольная	74	2,57±0,29	2,49±0,26	0,53±0,02	1,06±0,21

группах ( $p>0,05$ ), однако на 21-й день цикла уровень ЛГ в группах женщин после аборта превышал показатели контрольной группы.

Изучение уровня ПРЛ в крови молодых женщин после перенесенного искусственного аборта показало, что как в группе I, так и в группе II, в I МЦ этот показатель был существенно выше, чем в контрольной группе. В течение следующих двух циклов у женщин, которые не получали реабилитационной терапии, отмечалось снижение этого показателя, однако в VI МЦ после аборта уровень ПРЛ в этой группе оставался достаточно высоким. Показатели уровня ПРЛ в I группе пациенток, принимавших после аборта Циклодинон, имели более отчетливое снижение уровня по сравнению с группой, не получавшей лечения, и к VI МЦ соответствовал показателям контрольной группы (рис. 1).

К концу реабилитационного периода в I группе уровень ПРЛ снизился на 51% и стал сопоставимым с показателями у здоровых, в то время как во II группе уровень ПРЛ сни-

зился только на 31,8% и оставался существенно выше уровня контроля.

Таким образом, уровень средних значений гипофизарных гормонов является достаточным для овуляции уже ко II МЦ, однако концентрации ЛГ, ФСГ остаются повышенными и нормализуются только к VI МЦ. Уровень ПРЛ также существенно повышенный в начале лечения, к VI циклу снижается. При этом, полная нормализация уровня данного гормона наблюдалась только в I группе, получавшей реабилитацию Циклодиноном.

Уровень простагландина (ПГ) E2 течение I МЦ у женщин обеих групп после прерывания беременности был также выше, чем в контроле, как в 1-ю фазу МЦ (7-й день), так и во 2-ю фазу МЦ (21-й день) (табл. 2). В течение II и III МЦ после аборта, во 2-ю фазу (21-й день цикла), было отмечено незначительное снижение уровня E2 по сравнению с контрольной группой ( $p<0,05$ ), но только с VI цикла эти показатели приблизились к аналогичным в контроле. Важно отме-

тить, что достоверной разницы в динамике этого показателя у пациенток I и II групп не наблюдалось.

И в I, и во II группах, содержание тестостерона в течение первых двух МЦ также превышало показатели контрольной группы. К VI МЦ уровень тестостерона достиг соответствия уровню контроля. Содержание тестостерона в плазме обследуемых девушек после аборта на фоне приема Циклодинона незначительно отличалось от изменений в группе, которая не получала реабилитационной терапии.

Исходные уровни прогестерона в крови обследованных пациенток, подвергшихся аборту, были существенно ниже, чем в контрольной группе. В течение последующих циклов существенное повышение уровня прогестерона во 2-ю фазу отмечалось только в I группе, получавшей лечение препаратом Циклодинон. К VI МЦ у этих пациенток уровень гормона приблизился к показателям у здоровых. Во II группе, не получавшей реабилитационной терапии после аборта, уровень прогестерона во 2-й фазе МЦ к VI МЦ также вырос, но оставался существенно ниже уровня контроля (рис. 2).

Таким образом, сохраняющиеся к VI МЦ гиперпролактинемия и дефицит прогестерона у пациенток II группы, свидетельствует о стойких нарушениях гормонального гомеостаза в случае отсутствия реабилитационного лечения, направленного на восстановление нормальных отношений в оси гипоталамус–гипофиз–яичники. Данные отклонения, кроме функциональных нарушений менструальной функции, в будущем способны привести к формированию органической патологии со стороны органов репродуктивной системы. Как видно из приведенных данных, применение негормональной реабилитации с помощью препарата Циклодинон®, способно полностью устранить эти нарушения и способствует более полному восстановлению менструальной функции.

### Выводы

1. Искусственное прерывание беременности является серьезным стрессорным фактором для организма молодой женщины, вызывающим стойкие гормональные нарушения, некоторые из которых (гиперпролактинемия, дефицит прогестерона) сохраняются до 6 мес и дольше. Указанные нарушения приводят к сохранению нарушений менструальной функции, а при длительном существовании могут привести к формированию органической патологии органов женской репродуктивной системы.

2. Препарат специального стандартизованного экстракта BNO 1095 (плодов Vitex Agnus Castus) – Циклодинон® обладает достаточно высокой эффективностью для восстанов-

### Відновлення гомеостазу статевих гормонів після штучного переривання вагітності. Можливості негормональної реабілітації О.В. Грищенко, О.В. Головина

У роботі вивчені закономірності відновлення гормонального профілю у жінок після штучного переривання вагітності. Установлено можливості реабілітаційної терапії в післяопераційний період з використанням препарату на основі спеціального екстракту Vitex Agnus Castus – BNO 1095, стандартизованого за вмістом циклічних дитерпенів, що володіють пролактинінгібувальною здатністю (Циклодинон). Під дією препарату на основі екстракту BNO 1095 відновлення двофазного циклу спостерігалось вже через 2 міс у 75% жінок, а до VI циклу зазначалося практично повне відновлення менструальної функції та гомеостазу основних статевих гормонів. Отримані дані свідчать про необхідність включення в комплекс реабілітаційних заходів після штучного абортів засобів, що забезпечують більш швидке відновлення нормальних взаємовідношень у системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники.

**Ключові слова:** штучне переривання вагітності, гормональні порушення, відновлення менструального циклу, BNO 1095, Циклодинон.

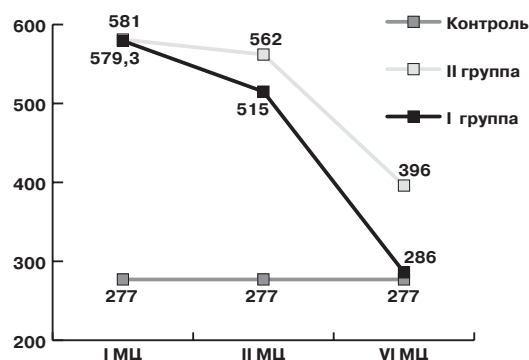


Рис. 1. Динамика уровня ПРЛ (мМЕ/л) в начале I, II и VI МЦ после аборта

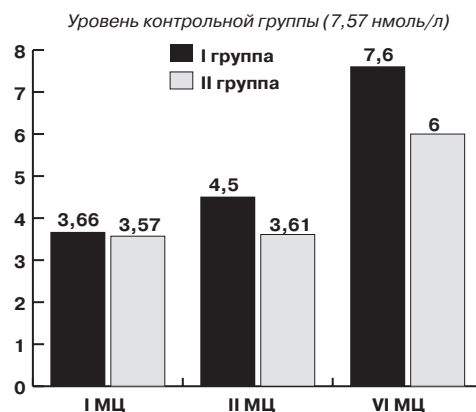


Рис. 2. Динамика содержания прогестерона (нмоль/л) в процессе лечения в группах

ления гормональных взаимоотношений в организме женщин после прерывания беременности. Его применение для негормональной реабилитации привело к практически полному восстановлению двухфазного менструального цикла и гомеостаза половых гормонов (в том числе ППН и ПГ) у абсолютного большинства пациенток. При наличии нарушений менструальной функции в послеабортный период и при формировании недостаточности лютеиновой фазы следует отдавать предпочтение назначению Циклодинона, так как это позволит достичь более быстрого восстановления гормональной регуляции у женщин.

### Restoring homeostasis hormones after abortion. Features nonhormonal rehabilitation O.V. Grischenko, O.V. Golovina

We studied patterns of restoring the hormonal profile of women after abortion. The possibility of rehabilitation therapy in the postoperative period using the preparation of a special extract of Vitex Agnus Castus – BNO 1095 standardized content of cyclic diterpenes, having the ability to decrease prolactin concentration (Cyclodynon®) were investigated.

Under the influence of medicine on the basis of an special extract BNO 1095, a two-phase cycle recovery was observed already from 2 months in 75% of women, and for the VI cycle, it noted the almost complete recovery of menstrual function and homeostasis of the main sex hormone. The findings suggest the need to include in the complex rehabilitation after abortion means to ensure a more rapid recovery of normal relations in the hypothalamic-pituitary-ovarian system.

**Key words:** abortion, hormonal disorders, restoration of the menstrual cycle, BNO 1095 Cyclodynon®.



Сведения об авторах

**Грищенко Ольга Валентиновна** – Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последилового образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (057) 711-35-56

**Головина Ольга Владимировна** – Кафедра акушерства и гинекологии Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, 61022, г. Харьков, пл. Свободы, 4

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная Организация Здравоохранения. Безопасный аборт: Рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики. – Женева, 2004.
2. Вовк И.Б. Профилактика и коррекция дисгормональных нарушений в постабортном периоде: информационное письмо / И.Б. Вовк. – К., 2002. – 3 с.
3. Грищенко О.В., Головина О.В. и соавт. Использование гомеопатического препарата Дисменорм для реабилитации менструальной функции у подростков после перенесенного искусственного аборта. – Харьков, 2004. – С. 22–23.
4. Ласачко С.А., Шудрикова Н.В. Профилактика возможных осложнений и реабилитация женщин после медицинского аборта // Новости медицины и фармации. – 2010, 19 (342).
5. Серов В.Н. Гормональная контрацепция как метод реабилитации после абортов / В.Н. Серов // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 25–28.
6. Татарчук Т.Ф., Тутченко Т.Н., Ефименко О.А. Коррекция гиперпролактинемии в комплексном лечении гиперплазии эндометрия // Репродуктивная эндокринология, № 2 (10). – 2013.
7. Сметник, Л. Б. Бутарева. Опыт применения фитопрепарата «Циклодинон» («Агнукастон») у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией // Проблемы репродукции, № 5. – 2005.
8. Wuttke W., Jarry H., Christoffel V., Spengler B. and Seidlova-Wuttke D. Витекс священный (*Vitexagnus-castus*) // Фармакология и клинические показания. – Отделение клинической и экспериментальной эндокринологии, Университет, г. Гёттинген, Германия.
9. Nilsson S., Makela S., Treuter E. et al. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 2001.
10. Gruber C.J., Tschugguel W., Schneeberger C. et al. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002;346.
11. Spengler B., Schmidt J., Porzel A., Christoffel V. Isolation and characterization of cyclic diterpenes from BNO 1095 (*Vitex angus castus*). In preparation (1999).
12. Ласачко С.А. Диагностика, лечение и профилактика нарушений менструального цикла и дисгормональных заболеваний молочных желез у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе // Здоровье женщины, № 7 (73). – 2012.

# Современные стандарты терапии вульвовагинального кандидоза

**М.Ю. Сергиенко**

Запорожский государственный медицинский университет

Среди множества факторов высокой распространенности и рецидивирования вульвовагинального кандидоза основное внимание уделяется состоянию макроорганизма. Далеко не всегда существует возможность исключить провоцирующие факторы развития патологии или повлиять на течение predisposing состояний, поэтому основной принцип лечения – проведение кандидасупрессивной терапии. В статье рассматриваются различные виды антимикотической терапии в зависимости от формы заболевания, состава препаратов, механизма действия и пути введения, приверженности лечению.

**Ключевые слова:** вульвовагинальный кандидоз, лечение.

По данным ВОЗ микозами поражено от 1/5 до 1/3 населения Земли, более трети (37,8%) из них вызывают дрожжеподобные (*Candida*) и плесневые грибы. Несмотря на успехи фармацевтической промышленности, внедрение новых технологий, за последние 20 лет наблюдается повышение частоты инфекционно-воспалительных заболеваний кандидозной этиологии в 15 раз.

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – болезнь женщин репродуктивного возраста: резкое повышение частоты кандидоза отмечается к 20 годам с дальнейшим сохранением высоких показателей в течение 20 лет и снижением – после наступления менопаузы. В структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища ВВК составляет 30–45%.

До 25 лет около половины женщин имеют в анамнезе хотя один эпизод ВВК, подтвержденного врачом, а к менопаузе их количество возрастает до 75% [1, 2, 6].

Это связано с тем, что ведущая роль в колонизации влагалища представителями рода *Candida* отводится половым гормонам, которые избирательно ингибируют клеточный и гуморальный компоненты иммунного ответа, что приводит к развитию локализованного специфического иммунодефицита по отношению к антигенам грибов. Эстрогены и прогестерон, повышая avidность вагинального эпителия к *Candida* spp., создают необходимые условия для адгезии грибов на слизистой оболочке, которая благодаря высокому содержанию гликогена, служит для грибов источником энергии и стимулятором роста. В соответствии с особенностями гормонального гомеостаза в разные фазы менструального цикла максимально благоприятные условия для манифестации клинических проявлений кандидоза создаются в лютеиновую фазу и во время беременности.

В настоящее время описано более 170 биологических видов дрожжеподобных грибов, из них возбудителями урогенитального кандидоза являются: *S. albicans* – в 80% (за рубежом – в 45–70%), *S. glabrata* – в 15–30%, *S. tropicalis*, *S. krusei*, *S. parapsilosis* – в 4–7% случаев [4].

ВВК – наиболее часто употребляемое название заболевания, поскольку его основными клиническими проявлениями являются вульвит и вагинит. Однако по локализации описаны также кандидозный цервицит, уретрит, бартолинит.

На сегодняшний день выделяют следующие клинические формы ВВК:

- бессимптомное кандиданосительство (по данным ВОЗ – у 20% женщин);

- первичный эпизод (длительность не превышает 2 мес);

- хронический ВВК (ХВВК): рецидивирующий (РВВК) и персистирующий.

У пациенток, имеющих предрасположенность, кандидоз нередко рецидивирует, т. е. наблюдаются возвраты болезни после полного угасания клинических проявлений и восстановления нарушенных функций слизистой оболочки в процессе лечения. Если такие рецидивы наблюдаются не менее 4 раз в год, то заболевание классифицируют как хронический РВВК. Тактика лечения в этом случае отличается от таковой при спорадических эпизодах.

Другая форма течения хронической инфекции – персистирующий ВВК, при котором клинические симптомы сохраняются постоянно и лишь несколько стихают после лечения. Рецидивы следует отличать от обострений, которые развиваются не после болезни, а на фоне сохраняющейся клинической симптоматики. Разумеется, и подход к лечению в этом случае несколько иной, чем при других формах.

Если ранее хронизацию и рецидивирование заболевания объясняли реинфицированием (эндо- и/или экзогенным), то в настоящее время причиной этих явлений считают состояние макроорганизма, так как постоянно выделяется один и тот же штамм гриба. По данным А.Л. Тихомирова (2001), у каждой второй женщины рецидив заболевания возникает в интервале от нескольких дней до 3 мес после успешного излечения эпизода заболевания.

По мнению Н.В. Кунгурова (2008), половой путь передачи инфекции встречается в 30–40% случаев. Большинство исследователей едины во мнении, что дискуссию о половом пути передачи кандидоза половых органов можно считать закрытой – кандидоз не ассоциируется с заболеваниями, передающимися половым путем (ЗППП) [1]. Заболевание возникает эндогенно вследствие метаболических расстройств, дисфункции иммунной системы, изменений вагинального микробиоценоза.

Грибы семейства *Candida* в симбиотном количестве населяют слизистую оболочку влагалища у 10–30% здоровых женщин; кроме того, они входят в состав нормальной микрофлоры рта и толстой кишки большинства здоровых людей [1]. При определенных условиях под действием разрешающих экзо- и/или эндогенных факторов происходит трансформация сапрофитной формы грибов в вирулентную с развитием развернутой картины инфекции, вплоть до тяжелых форм заболевания с частыми рецидивами.

В большинстве случаев ВВК развивается спорадически. Тем не менее, в литературе выделяют факторы, способствующие и/или провоцирующие развитие ВВК. Рассматриваются поведенческие факторы: ношение тесной одежды и нижнего белья, использование гигиенических прокладок, частые половые контакты, оральный секс, гормональные контрацептивы и спермициды, особенности питания и гигиены.

Способствует развитию ВВК применение препаратов местного действия, содержащих клотримазол, метронидазол, использование системных антибиотиков. Антибактериальные препараты вызывают снижение количества лак-

то- и бифидобактерий, сдвиг влагалищного pH, подавление роста микроорганизмов, естественным образом ингибирующих рост грибов. Тетрациклины, цефалоспорины и ампициллин чаще других антибиотиков широкого спектра действия провоцируют развитие кандидоза.

К предрасполагающим факторам относится неконтролируемый сахарный диабет, прием иммунодепрессантов, генетическая предрасположенность.

Исследования показали, что у пациенток с РВВК регистрируют более высокую частоту специфических генных полиморфизмов по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у них обнаруживаются определенные антигены системы Льюис в крови. Антигены этой системы синтезируются с помощью флукозилтрансферазы, кодируемой геном FUT3 (расположен в сегменте 19p13.3), являются компонентами экзокринных эпителиальных выделений, в том числе и влагалищных.

Персистенция ВВК может быть связана со снижением маннозосвязывающего лектина, который, взаимодействуя с сахарами на поверхности клетки *Candida*, запускает путь активации системы комплемента и приводит к гибели гриба с помощью комплемент-опосредованного фагоцитоза.

Беременность – один из наиболее распространенных предрасполагающих факторов: в этот период заболеваемость возрастает на 10–20% [4].

ВВК у беременных встречается в 30–40% случаев, а перед родами его частота достигает 44,4%. Высокий уровень половых гормонов способствует повышению содержания гликогена во влагалище, который является желанным источником энергии для роста грибов.

Беременные с ВВК могут быть источником как внутриутробного инфицирования плода, так и постнатального инфицирования новорожденного, риск передачи инфекции новорожденному в родах составляет примерно 70–85% [4].

Эпидемиологический анализ источников инфицирования новорожденных свидетельствует, что они инфицируются преимущественно материнскими штаммами *Candida* (King С.Т., 1998). Достоверными факторами риска развития диссеминированных форм кандидоза новорожденных являются очень низкая масса тела при рождении (<1500 г) и гестационный возраст меньше 32 недель, когда частота грибковых поражений составляет 2,0–4,5%, а летальность – 25–50%.

Установлено, что практически у всех здоровых доношенных новорожденных, которые «приобрели» *S. albicans* во время родов через естественные родовые пути, развивается молочница (стоматит) и/или пеленочный дерматит, достигающие пика клинической симптоматики на 3–4-й неделе (Blaschke-Hellmessen R. Subpartale Ubertragung, 1998). В Германии профилактическое лечение кандиданосительства на последних неделях беременности уменьшило частоту пеленочного дерматита и стоматита на 4-й неделе жизни ребенка с 10% до 2% (W. Mendling, 2008).

Острый генитальный кандидоз характеризуется ярко выраженной воспалительной картиной. Основные жалобы и симптомы при кандидозном вульвовагините это зуд и жжение, постоянные или усиливающиеся во второй половине дня, вечером, ночью, после длительной ходьбы, а у пациенток с атопической предрасположенностью – под действием множества разных факторов. Сильный, постоянный зуд сопровождается расчесами, нередко ведет к бессоннице, неврозам. Чувство зуда и жжения, боль, особенно в области расчесов, препятствуют мочеиспусканию и могут приводить к задержке мочи. Болезненность и чувство жжения во влагалище усиливаются во время коитуса, приводят к появлению страха перед половым сношением и расстройству половой жизни. При поражении близлежащих кожных по-

кровов отмечаются гиперемия, мацерация кожи, отдельные пустулезные элементы, зуд в области заднего прохода.

Важным симптомом ВВК является лейкорея различной интенсивности: от полного отсутствия выделений и ощущения «сухости» до обильной бели, которые чаще белого цвета, густые (сливкообразные) или хлопьевидные, творожистые, пленчатые, с нерезким, кисловатым запахом или водянистые, с творожисто-крошковатыми вкраплениями.

В плане дифференциальной диагностики схожие симптомы имеют две другие наиболее частые инфекции влагалища – бактериальный вагиноз и трихомониаз. Симптомы бактериального вагиноза, как правило, возникают в первую неделю менструального цикла и самостоятельно проходят в середине цикла. Рецидив бактериального вагиноза иногда следует за рецидивом вагинального кандидоза.

Для острого трихомониаза характерны зуд и более выраженное жжение. Выделения, как правило, более обильные, жидкие, пенистые.

Микроскопия нативного препарата или окрашенного мазка – наиболее простой и доступный метод выявления гриба, его мицелия и спор. Культуральная диагностика рекомендуется лишь в некоторых случаях:

- для подтверждения диагноза при отрицательном результате микроскопии и наличии типичной клиники;
- для видовой идентификации при подозрении на нетипичную этиологию;
- для определения чувствительности к антимикотикам (обычно вместе с видовой идентификацией) [4].

Терапия ВВК является достаточно трудной задачей и зависит от клинической формы заболевания, состояния макроорганизма. Основной целью лечения является прежде всего эрадикация возбудителя инфекции, при отсутствии отрицательного воздействия препаратов на организм человека. Принципы терапии различных клинических форм заболевания имеют существенные отличия в способе введения лекарственных веществ, дозе и продолжительности лечения [6].

Существуют ситуации, когда возникает необходимость лечить кандиданосительство: если оно грозит перейти в стадию острого кандидоза (у ВИЧ-инфицированных, при полиорганных поражениях, нейтропении); при наличии факторов риска (в том числе предстоящие инвазивные вмешательства); в случае риска передачи *Candida* от матери к плоду во время беременности и родов; когда инфицирование опасно для полового партнера (страдающего декомпенсированным сахарным диабетом, принимающего цитостатики, глюкокортикоиды и т.д.) [1].

Лечение острого ВВК (ОВВК) не вызывает затруднений. При первичном эпизоде ВВК используют местную терапию, при повторном эпизоде лечение проводят в пролонгированном режиме или можно усилить однократный прием системного антимикотика. Лечение неосложненного заболевания приводит к положительному результату в 90% случаев даже при назначении однократной дозы пероральных или короткого курса местных антимикотиков.

В случае ОВВК медикаментозная профилактика рецидивов обсуждается при наличии провоцирующих и/или предрасполагающих состояний. В первом случае предпочтение отдают превентивной терапии системными антимикотиками (например: прием флуконазола на фоне антибактериальной терапии), во втором – топической терапии в пролонгированном режиме (применение вагинальных свечей у больных сахарным диабетом).

В терапии ХВВК профилактика рецидивов составляет неотъемлемую часть основной схемы лечения.

Если ранее хронизацию и рецидивирование заболевания объясняли реинфицированием или неадекватно назна-



ченным лечением, то в настоящее время основное внимание отводится состоянию макроорганизма. Далекое не всегда мы можем исключить провоцирующие факторы или повлиять на течение предрасполагающих состояний, поэтому основной принцип – это проведение длительной кандидасупрессивной терапии.

По мнению Н.В. Кингурова, наиболее адекватная профилактика рецидивов ВВК проводится с использованием как местных, так и системных препаратов [4]. При лечении хронического РВВК начальный курс состоит из приема флуконазола по 50 мг ежедневно в течение 14 дней или по 150 мг 1 раз в 3 дня в течение 2 нед (всего на курс 14 таблеток по 50 мг или 5 таблеток по 150 мг). Профилактический курс: флуконазол по 150 мг 1 раз в неделю в течение 3–4 мес.

При тяжелом рецидивирующем ВВК флуконазол применяют по схеме 150 мг каждые 72 ч в течение 9 дней, после чего лечение продолжают по 150 мг в неделю на протяжении длительного времени. Эффективность супрессивной схемы лечения РВВК составляет 90%. В качестве альтернативной схемы лечения назначают итраконазол по 200 мг два раза в сутки в течение одного дня каждого месяца или вагинальные свечи.

В случаях персистирующего ВВК начальный курс проводится такой же, как при хроническом рецидивирующем кандидозе. Поддерживающая терапия состоит в постоянном приеме противокандидозных препаратов: флуконазол (по 150 мг) 1–2 раза в месяц в течение 12–24 мес.

Обобщая схемы лечения ведущих мировых протоколов, А.В. Савельева и соавторы (2013) дают следующие рекомендации. В терапии хронического РВВК решаются следующие задачи: лечение фонового патологического процесса, купирование рецидива заболевания, длительное лечение в режиме поддерживающей антимикотической терапии. Купирование рецидива (одно из лекарственных средств): флуконазол (100 мг, 150 мг, 200 мг в 1-й, 4-й, 7-й дни терапии); итраконазол 200 мг 2 раза в течение одного дня или 200 мг в сутки 3 дня; интравагинальные препараты. Поддерживающая терапия (оптимально 6 мес): флуконазол (100 мг, 150 мг, 200 мг) 1 раз еженедельно; интравагинальные антимикотики (частота зависит от действующего вещества и его дозы в препарате).

Таким образом, при лечении пациенток с хроническим рецидивирующим кандидозом используется двухэтапная схема: элиминация возбудителя и поддерживающая противорецидивная терапия (Жук С.И., 2007).

В соответствии с классификацией Л.С. Страчунского и соавторов [7] для лечения кандидозного вульвовагинита в настоящее время используют следующие основные антимикотические препараты местного или системного применения:

- полиенового ряда (натамицин, нистатин, леворин, амфотерицин В);
- имидазольного ряда (клотримазол, кетоконазол, сертаконазол, эконазол, омоконазол, миконазол, бифоназол, гинезол и др.);
- триазольного ряда (флуконазол, итраконазол);
- прочие препараты (гризеофульвин, флуцитозин, хлорнитрофенол, препараты йода и др.).

Для практикующего врача очень важно ориентироваться во всем многообразии противогрибковых препаратов, поскольку на современном этапе при их доказанной эффективности на первый план выступает комплаентность, или приверженность к лечению. Тут следует учитывать психологические особенности пациенток, их образ жизни и финансовые возможности, путь введения, форму выпуска, кратность использования, наличие неприятных ощущений, предшествующий опыт использования тех или иных лекарственных средств.

Преимуществами местных средств являются безопасность (системная абсорбция практически невелика или отсутствует) и создание очень высоких концентраций антимикотика непосредственно в очаге поражения. Интравагинальный путь введения позволяет достичь высокой концентрации низкими дозами препарата. При этом снижается вероятность формирования резистентности, отсутствие системного эффекта значительно снижает риск развития побочных эффектов. Кроме того, препараты местного действия быстрее оказывают клинический эффект, что делает их предпочтительными при выраженных клинических симптомах заболевания.

Большие возможности для персонализированного подхода к лечению пациенток дает линия препаратов ООО «Фармекс Групп», который представляет молекулы, уже занявшие свое достойное место среди местных антимикотиков: сертаконазол, эконазол и кетоконазол. Доступная цена препаратов и одновременно высокое качество, обеспеченное соответствием производств европейским стандартам для фармацевтической промышленности GMP EC (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика), позволяют специалистам шире использовать их в своей практике.

Азоловая структура сертаконазола, эконазола и кетоконазола препятствует синтезу эргостерина (эргостерола), одного из основных компонентов мембраны грибковой клетки, обуславливая тем самым фунгистатический эффект. Непосредственной мишенью для действия азолов является фермент С-14 $\alpha$ -деметилаза ланостерола, участвующий в синтезе эргостерола. Препараты для местного применения при создании высоких концентраций в месте действия могут действовать фунгицидно в отношении некоторых грибов.

Эконазол ингибирует биосинтез триглицеридов и фосфолипидов грибов, нарушает окислительную и перекисную активность ферментов, что приводит к созданию токсических внутриклеточных концентраций перекиси водорода (может вызвать повреждение субклеточных органелл) и клеточному некрозу.

Препараты ООО «Фармекс Групп»: сертаконазол, эконазол и кетоконазол – эффективны в отношении патогенных дрожжевых грибов (*Candida albicans*, *Candida spp.* и *Malassezia furfur*), дерматофитов (*Trichophyton*, *Epidermophyton* и *Microsporum spp.*) и возбудителей, которые вызывают инфекционные заболевания кожи и слизистых оболочек, в том числе в отношении грамположительных штаммов (*Staphylococcus*, *Streptococcus*). Такой широкий спектр действия необходим в связи со значительным увеличением частоты смешанных вульвовагинитов, кандидозных вульвовагинитов, протекающих в виде стертых и атипических форм заболевания, обусловленных не-*albicans* этиологией и грибами других родов [2, 3, 5].

Особенностью сертаконазола является высокая фунгицидная активность, возможность однократного применения, отсутствие системной абсорбции. Сертаконазол является производным бензотиафена и имидазола. Бензотиафен (конкурентный антагонист триптофана) провоцирует разрыв плазматической мембраны грибковой клетки, образование в ней воронок и пор, массивный выход цитоплазмы и АТФ, что приводит к ее гибели, т. е. оказывает фунгицидный эффект. Благодаря такому механизму действия риск развития рецидивов является минимальным. Бензотиафен обладает высокой липофильностью, чем усиливает проникновение сертаконазола в кожу и ее придатки.

Кроме того, сертаконазол не подавляет нормальной микрофлоры влагалища (Р.Е. Нау, 1998), обладает отличным профилем безопасности даже в случаях передозировки и

длительного применения, что выгодно отличает его от других противогрибковых средств. Помимо индивидуальной переносимости, противопоказаний к его назначению нет. Клинический опыт свидетельствует о том, что основная часть пациенток отмечают исчезновение или значительное уменьшение симптомов заболевания уже на следующий день после применения препарата, необходимость в повторном курсе терапии возникает при осложненном ВВК (наличии провоцирующих факторов или предрасполагающих состояний).

Немаловажное значение имеет приверженность лечению, которая напрямую зависит от того, насколько врачебные назначения вписываются в привычный распорядок жизни пациентки. В среднем только треть пациенток в точности соблюдают все врачебные рекомендации. Согласно систематическому обзору 2001 года, объединившему результаты 76 исследований, комплаентность ухудшается параллельно росту частоты приема/применения лекарственных средств: при необходимости однократного приема врачебные рекомендации соблюдаются в среднем 79% пациенток, двукратного – 69%, трехкратного – 65% [1]. Возможность однократного применения – это еще одно преимущество сертраконазола.

В соответствии с современными стандартами топическим антимикотикам отдается предпочтение в лечении кандиданосительства и острого ВВК, они могут использоваться самостоятельно или в комбинации с системными антимикотиками при купировании рецидива ХВВК, применяться длительно в режиме поддерживающей терапии.

Учитывая скорость развития терапевтического эффекта, высокую эффективность и безопасность, удобство применения, отсутствие системной абсорбции препарата, высокие концентрации вещества в просвете влагалища, сертра-

коназол имеет высокое соотношение по показателям успех/риск и может быть рекомендован в качестве средства первого выбора при лечении ОВВК. При наличии провоцирующих факторов или предрасполагающих состояний следует обсуждать необходимость системной терапии или повторного использования сертраконазола.

Для пациенток с невысоким уровнем достатка при ОВВК альтернативой является удобный короткий трехдневный курс эконазола. При его эффективности препарат можно использовать в дальнейшем в случаях осложненного ОВВК.

В случае ХВВК в соответствии с мировыми протоколами при купировании рецидива длительность топической терапии составляет 7–14 дней (эконазол, кетаконазол). В качестве поддерживающей терапии (оптимально 6 мес после купирования рецидива) чаще рекомендуется кетоконазол.

Грибы куда древнее человечества, они научились выживать и приспосабливаться в различных условиях, что объясняет растущую резистентность патогенных грибов. Может быть, именно поэтому ВВК является серьезнейшей медико-социальной проблемой, а его лечение сопряжено с большими трудностями. Важно понимание того, что эта патология возникает вследствие не инфицирования, а дисгормональных, иммунодефицитных и других патологических состояний организма. Терапевтическая схема при генитальном кандидозе обязательно должна включать коррекцию всех факторов риска, приводящих к развитию заболевания, и персонализированное назначение антимикотических препаратов. Большие возможности для такого подхода к лечению пациенток дает линия препаратов ООО «Фармекс Групп»: сертраконазол, эконазол и кетоконазол.

### Сучасні стандарти терапії вульвовагінального кандидозу

**М.Ю. Сергієнко**

Серед багатьох факторів високої поширеності та рецидування вульвовагінального кандидозу головну увагу приділяють стану макроорганізму. Не завжди існує можливість виключити провокувальні фактори розвитку патології або вплинути на перебіг сприяючих станів. Тому головним принципом лікування є проведення кандидасупресивної терапії. У статті розглядаються різні види антимікотичної терапії залежно від форми захворювання, складу препаратів, механізму дії та шляху введення, прихильності лікуванню.

**Ключові слова:** вульвовагінальний кандидоз, лікування.

### Modern standards of treatment of vulvovaginal candidiasis

**M. Yu. Sergienko**

Among the many factors of high prevalence and recurrence of vulvovaginal candidiasis focuses of the microorganism. It not always is possible to eliminate the triggers of disease or affect the course of predisposing conditions, so the basic principle of treatment - holding kandidasuppressivnoy therapy. The article discusses the various types of antimycotic therapy, depending on the form of the disease, the composition of drugs, mechanism of action and route of administration, adherence to treatment.

**Keywords:** vulvovaginal candidiasis treatment.

### Сведения об авторе

**Сергиенко Марина Юрьевна** – Запорожский государственный медицинский университет, 69001, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26. E-mail: smugynec@gmail.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вульвовагінальний кандидоз: як уникнути рецидивів. Клиническая лекция / А.В. Соловьева, Н.Д. Плаксина, Г.А. Сильвестрова: под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesentis, 2013. – 16 с.
2. Краснопольский В.И., Серова О.Ф. Клиническая эффективность орунга-

- ла при хроническом вагинальном кандидозе // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 1. – С. 30–32.
3. Кузьмин В.Н. Современные аспекты терапии кандидозного вульвовагинита // Гинекология. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 94–96.
4. Кунгуров Н.В. Современные пред-

- ставления о лечении урогенитального кандидоза / Н.В. Кунгуров, Н.М. Герасимова, И.Ф. Вишневецкая // Здоровоохранение Урала. – 2002. – № 3 (9). – С. 15–22.
5. Минкина Г.Н. Лечение острого кандидозного вульвовагинита // Гинекология. – 2001. – Т. 3, № 6. – С. 208–209.

6. Прилепская В.Н., Байрамова Г.П. Вагинальный кандидоз: этиология, клиника, диагностика, принципы терапии // Контрацепция и здоровье. – 2002. – № 1. – С. 3–8.
7. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. – М., 2000. – 189 с.

Статья поступила в редакцию 14.07.2015



# Сертаконазол- Фармекс

sertaconazole

Р.П. UA/13845/01/01. Наказ МОЗ № 616 від 03.09.2014 р.

Україна,  
м. Бориспіль, 08300,  
вул. Шевченка, 100  
www.pharmex.com.ua

**ФАРМЕКС  
ГРУП**

Ми виробляємо ліки

## 1 простий крок ...



Песарії по 300 мг № 1

Єдиний генеричний сертаконазол в Україні!

лікування  
вагінального  
кандидозу  
за 1 раз!<sup>2</sup>



# Еконазол- Фармекс

econazole

Песарії по 150 мг  
• № 3 (3x1)  
• № 5 (5x1)



Ефективний 3 – денний курс місцевої терапії вагінального мікозу

Р.П. № UA/13578/01/01. Наказ МОЗ № 290 від 29.04.2014 р.

# Тринефрон- Здоров'я



• капсули № 10x6  
• краплі оральні 50 мл і 100 мл



## Потрібна турбота про ваші нирки



листя розмарину лікарського



трава золототисячника



коріння любистку лікарського

- оптимальний склад лікарських рослин забезпечує широку комбінацію фармакологічних ефектів
- рослинний препарат; має високий профіль безпеки і хорошу переносимість

- сприяє підвищенню ефективності терапії антибіотиками в результаті вазодилаторного, протизапального та м'якого діуретичного ефектів
- доступний препарат, що збільшує кількість пацієнтів, які зможуть пройти повний курс лікування

**ЕФЕКТИВНІСТЬ**  
усього 1 песарії на добу!  
**Правильний вибір при кандидозі!**  
**КОМФОРТ**  
**БЕЗПЕКА**  
**ЗРУЧНІСТЬ**



Р.П. № UA/11689/01/01. Наказ МОЗ № 916 від 28.10.2013 р.

Р.П. № UA/11689/02/01. Наказ МОЗ № 2 від 03.01.2012 р.

**Здоров'я**  
фармацевтична компанія

Р.П. № UA/13582/01/01. Наказ МОЗ № 340 від 19.05.2014 р.  
Більш детальна інформація знаходиться в інструкції з медичного застосування препарату.

<sup>1</sup>Моріон, листопад 2014.

<sup>2</sup>Згідно з інструкцією для медичного застосування препарату Сертаконазол-Фармекс; у разі збереження клінічних проявів можливе повторне використання препарату через 7 днів.

Ефективна місцева терапія гострого і хронічного рецидивуючого вагінального мікозу

Песарії по 400 мг  
• № 5 (5x1)  
• № 10 (5x2)



# Кетоконазол- Фармекс

ketoconazole



# Терапія хронічного ендометриту у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я з позицій подолання оксидативного стресу

**В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті представлені обґрунтування та оцінка ефективності діагностично-лікувального алгоритму щодо ведення пацієнок з хронічним ендометритом (ХЕ) та порушеннями репродуктивної функції (вторинне безпліддя, звичне невиношування вагітності), розробленого з урахуванням патогенетичної багатовекторності ХЕ. Доведено, що етапне лікування з послідовною елімінацією інфекційного чинника із застосуванням антибіотиків широкого профілю на тлі ферментного препарату, який містить фібринолітик – стрептокіназу (15 000 МО) та протеолітик – стрептодорназу (1250 МО), відновлення балансу вітаміну D, корекції процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) шляхом стимуляції природних антиоксидантних систем та застосування екзогенних антиоксидантів (препарати Зіман та Енат 400), відновлення функціонального стану ендометрія шляхом застосування мікронізованого прогестерону у другу фазу менструального циклу на фоні повторного застосування ферментного препарату, який містить фібринолітик та протеолітик, дозволяє відновити репродуктивну функцію у жінок з ХЕ в цілому за сукупними параметрами оцінки ефективності (настання та доношування вагітності при безплідді та звичному невиношуванні вагітності) у 81,0% випадків при 34,6% за умови застосування традиційних лікувальних схем.

**Ключові слова:** звичне невиношування вагітності, вторинне безпліддя, система ПОЛ–АОЗ, Зіман, Енат 400, натуральний вітамін E, вітамін D.

На тлі погіршення демографічної ситуації в Україні одним з пріоритетних медико-соціальних завдань є збереження репродуктивного здоров'я жінок. Значний негативний вплив на здоров'я жінок найбільш активного репродуктивного віку внаслідок особливостей патогенезу справляють запальні захворювання органів малого таза [3, 16], що реалізується комплексом негативних наслідків, серед яких безпліддя і звичне невиношування вагітності посідають ключове місце [18]. При цьому зазначені ускладнення можуть бути як наслідком перенесеного гострого запального процесу в ендометрії, так і результатом хронізації запалення [4]. Частота виявлення хронічного ендометриту (ХЕ) в загальному числі біопсій ендометрія коливається від 2% до 45%, що зумовлено низькою специфічністю і чутливістю клінічних діагностичних методів, відсутністю чітко виробленої концепції побудови морфологічного діагнозу.

На даний час єдина концепція патогенезу ХЕ, яка би детально розкривала механізми формування і взаємозв'язку різних аспектів патогенетичного ланцюга і пояснювала патологічні основи хронічного запального процесу в ендометрії відсутня [16]. У той самий час, розуміння особливостей патогенезу ХЕ є запорукою адекватної, ефективно і науково обґрунтованої терапії. ХЕ найбільш повно відповідає визначенню хронічного продуктивного інтерстиційного запалення. При продуктивному запаленні, серед якого розрізняють

проміжне (інтерстиційне), гранулематозне запалення, запалення з утворенням папілом і кондилом, сильно виражена стадія проліферації (розмноження) клітинних елементів, інші стадії (альтерація і ексудація) не виражені. Інтерстиційне запалення, що має переважно хронічний перебіг, характеризується утворенням клітинних інфільтратів в стромі ендометрія, які за складом клітин можуть бути макрофагальними, поліморфно-клітинними, плазмоклітинними тощо. Тривала і часто безсимптомна персистенція мікроорганізмів в ендометрії призводить до виражених змін в структурі тканини, перешкоджає нормальній імплантації і плацентації, а також спричиняє порушення проліферації і нормальної циклічної трансформації ендометрія [8, 15].

Одним з аспектів хронізації запальних процесів, що досліджуються в останні роки, є нестача вітаміну D. В останні роки встановлено, що рецептори вітаміну D<sub>3</sub> (VDR) присутні більш ніж у 30 органах і тканинах організму, що забезпечує його плейотропний ефект і водночас сформовано уявлення про вітамін D як про D-гормон, що забезпечує ефект на геномному і негеномному рівнях [12, 13, 17]. Ефект вітаміну D і його активних метаболітів відносно імунної системи реалізується головним чином на рівні клітин – лімфоцитів і моноцитів/макрофагів [13]. У клітинах у вогнищі запалення відзначається локальне підвищення концентрації активних метаболітів вітаміну D, що має виражений захисний характер [17]. На сьогодні встановлено, що 1,25(OH)<sub>2</sub>D стимулює активність супресорних Т-регуляторних клітин, які зумовлюють імунологічну толерантність і процеси, пов'язані з нормальною імплантацією [17]. Обґрунтовується твердження, що локальна активація вітаміну D впливає на імплантацію: частково через імуномодулювальні ефекти 1,25(OH)<sub>2</sub>D, а частково шляхом регуляції генів-мішеней, пов'язаних з імплантацією. Дефіцит вітаміну D, згідно з сучасними рекомендаціями, визначається як рівень 25(OH)D менший за 20 нг/мл, недостатність вітаміну D – як рівень 25(OH)D, що становить 21–29 нг/мл, рівень 25(OH)D вищий за 30,0 нг/мл відповідає нормальному D-статусу організму. Результати дослідження В.В. Поворознюка і співавторів (2012) свідчать, що лише 4,6% жителів України мають рівень 25(OH)D у сироватці крові у межах норми, у 13,6% наявна недостатність, а у 81,8% – дефіцит вітаміну D, при цьому тяжка форма дефіциту вітаміну D зустрічалася у 37,3% обстежених осіб [9].

Ще одним з важливих аспектів патогенезу ХЕ є порушення ангіоархітектоніки ендометрія. Унаслідок продуктивного запалення розвивається склерозування стінок судин, утворення периваскулярного склерозу навколо спіральних артерій і в базальних відділах ендометрія, що призводить до розвитку ішемії ендометрія. Кровоносні судини при ХЕ помірно повнокровні, стінки артерій дрібного калібру і артеріол потовщені, часто просвіт їх звужений. Порушення мікроциркуляції призводить до підвищення коагуляційного потенціалу крові. Пшкодження судинної ендотеліальної поверхні (внаслідок пер-

системі інфекції) є однією з основних причин порушення продукції і співвідношення простагліну і тромбоксану, результатом чого є тромбози. Нерівномірний фіброз стромы ендометрія при ХЕ зумовлює істотне зниження кровотоку через редукцію капілярного русла.

ХЕ є предметом наукових досліджень багато років, проте питання оптимізації лікування з повноцінним відновленням структурно-функціональних властивостей ендометрія і подоланням асоційованих з ХЕ репродуктивних порушень залишається надзвичайно актуальним. Однією з причин відсутності ефекту лікування пацієнок з хронічним ендометритом є ігнорування багатовекторності та тривалості змін в ендометрії.

У патогенезі та розвитку запальних захворювань органів репродуктивної системи істотне значення мають неспецифічні біохімічні процеси, що визначають реактивність організму, його адаптивний потенціал у відповідь на дію ендогенних і екзогенних факторів [1, 2]. Одним з таких регуляторних метаболічних механізмів є процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ), що є єдиною системою і забезпечують окиснювально-відновний гомеостаз на оптимальному для цілісного організму рівні [2, 6, 7].

Останнім часом широко обговорюють роль дисбалансу про- й антиоксидантної систем, а також впливу активних форм кисню на розвиток і прогресування хронічного запального процесу в ендометрії. Формування вільних радикалів є важливим захисним механізмом, що лежить в основі неспецифічного імунітету: фагоцитоз призводить до багаторазового збільшення вмісту вільних радикалів в фагоцитуючих клітинах з одночасним підвищенням в рази споживання кисню [5, 7]. Разом з тим активні пошкоджувальні агенти (вільні радикали, прооксиданти) виступають як ключові ланки патогенезу багатьох патологічних процесів, володіють антигенними властивостями, запускають аутоімунні процеси пошкодження тканин тощо [2, 7].

Оксидативний стрес і запалення нерозривно пов'язані, запалення призводить до активації чутливих до окиснювального потенціалу шляхів трансдукції сигналів і загальних факторів транскрипції для прозапальних цитокінів, хемокінів і адгезивних молекул [2, 7]. За нормальних умов кисневі радикали, що утворюються в процесі метаболізму, нейтралізуються системою АОЗ, яка складається з численних ферментів, ендогенних і харчових антиоксидантів. Однак при багатьох патологічних станах рівень продукції кисневих радикалів перевищує нейтралізуювальну здатність АОЗ, що призводить до розвитку оксидативного стресу. Інтенсивність процесів ПОЛ залежить від вираженості запального процесу, а патологіологічна значущість вільних радикалів пов'язана насамперед з їхнім впливом на структурний стан і функції біологічних мембран [1, 7].

У свою чергу, гіпоксія та ішемія тканин репродуктивних органів, що виникли як наслідок запального процесу, супроводжуються активацією ПОЛ. На даний час не викликає сумніву факт зміни під дією вільних радикалів функціональних властивостей низки ферментів, вуглеводів і білків, у тому числі білків ДНК і РНК; участі радикальних окиснювальних реакцій в клітинній проліферації, пухлинній трансформації клітин та їхнього апоптозу. Вважається, що окиснювальний стрес середньої інтенсивності стимулює проліферацію, в той час, як багато антиоксидантів мають виражену антипроліферативну дію [1, 7].

На протигагу вільнорадикальним процесам в організмі існує антиоксидантна система (АОС), що є сукупністю захисних механізмів клітин, тканин, органів і систем, спрямованих на збереження і підтримання гомеостазу в організмі [1, 6, 11]. Рівновага між цими двома протилежними складовими в стані

фізіологічного оптимуму утримує перекисне окиснення на певному рівні, запобігаючи розвитку ланцюгового окисного процесу. Неферментативна ланка АОС представлена сполуками низькомолекулярної і білкової природи. Серед жиророзчинних антиоксидантних мембранопротекторів вітамін Е (токоферол) відіграє найважливішу роль, володіючи здатністю підвищувати рівень природних ліпідних антиоксидантів. Вітамін Е взаємодіє з гідроксильним радикалом, інактивує супероксидні та інгібує ліпідні радикали, захищає від токсичної дії озону, блокуючи породжувані ним радикальні реакції [10]. Токоферол сприяє збереженню активності мембранозв'язаних ферментів клітинних мембран за рахунок гідроксильної групи бензольного ядра та водночас – підвищення рівня природних ліпідних антиоксидантів [10].

Альфа-токоферол (вітамін Е), який локалізується в ліпопротеїдних комплексах клітинних мембран, відносять до істинних антиоксидантів або «пасток» вільних радикалів. Термін «Вітамін Е» є загальною назвою для групи сполук, відомих як токоферолі і токотрієнолі. Натуральна токоферольна суміш включає в себе  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - і  $\delta$ -токоферолі, кожен як біологічний антиоксидант діє різною мірою, найсильнішим є альфа-токоферол. Згідно з дослідженнями, вживання ізольованого альфа-токоферолу (синтетичного вітаміну Е) збільшує потребу організму в інших ізомерах токоферолів. Тому при виборі медикаментозного супроводу слід розрізняти натуральний (маркування «d») і синтетичний вітамін Е (маркування «dl») [10]. Вітамін Е вимірюється в міжнародних одиницях (МО) або міліграмах (мг), що є рівноцінним. Добова потреба у вітаміні Е для дорослої людини коливається від 30 МО (мінімальне споживання) до 400 МО, лікувальні дози становлять від 600 до 1600 МО. Важливу антиоксидантну функцію виконують також селенумісні з'єднання, що містять селен: Se-цистеїн, Se-метіонін проявляють самостійну антиоксидантну дію як «пастки» алкоксильних радикалів, беруть участь у неферментативному розпаді гідроперекисів ліпідів.

Виходячи з виявлених механізмів розвитку, залучених у виникнення та прогресування ХЕ, його ефективна терапія повинна бути спрямована на ключові ланки патогенезу захворювання, при цьому згідно з сучасними уявленнями оптимальним є обґрунтована етапність лікування.

На першому етапі слід проводити елімінацію інфекційного агента, тоді як наступні етапи включають лікувальні заходи, спрямовані на відновлення морфофункціонального потенціалу ендометрія. Такий підхід спрямований не тільки на усунення причин, що викликали запальний процес, а й на ліквідацію його наслідків, що включають усунення вторинних пошкоджень, ішемії тканини, відновлення локальної гемодинаміки та рецепторного апарату ендометрія.

Відносно необхідності проведення антибіотикотерапії ХЕ існують різні точки зору. Беручи до уваги, що в більшості випадків на практиці застосування рутинних методів не дозволяє виявити етіологічний фактор, завжди виправдана емпірична антимікробна терапія, при цьому схеми лікування повинні забезпечувати елімінацію широкого спектра можливих патогенних мікроорганізмів, включаючи внутрішньоклітинні збудники, грамнегативні факультативні бактерії, анаероби і стрептококи. Основу базової антибактеріальної терапії повинні складати комбінації антибактеріальних препаратів, до яких чутлива більшість патогенів, роль яких у виникненні ХЕ на сьогоднішній момент задокументована в низці досліджень [3, 4, 8, 16, 18]. Водночас при проведенні антибактеріальної терапії необхідно враховувати, що нерівномірний фіброз стромы ендометрія при ХЕ зумовлює істотне зниження кровотоку через редукцію капілярного русла. Порушення мікроциркуляції призводить до підвищення коагуляційного потенціалу крові, по-

шкодження судинної ендотеліальної поверхні, розвитку локальних мікротромбозів, що й зумовлює неефективність антибактеріальної терапії та підтримку продуктивного запалення.

**Мета дослідження:** обґрунтування комплексного етапного діагностично-лікувального алгоритму ведення жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я на ґрунті ХЕ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 55 жінок віком від 22 до 35 років. Критерієм включення пацієнток у дослідження були підтверджені клініко-параклінічно та морфологічно ХЕ, вторинне безпліддя (29 пацієнток) та/або звичне невиношування вагітності (26 жінок) при функціонально спроможних маткових трубах та підписання інформованої згоди.

Основну групу (ОГ) склали 40 пацієнток (22 з вторинним безпліддям та 18 зі звичним невиношуванням вагітності), обстеження та ведення яких здійснювалось на основі запропонованого нами діагностично-лікувального алгоритму, 15 жінок, які отримували традиційну протизапальну та реабілітаційну терапію (7 з вторинним безпліддям та 8 зі звичним невиношуванням вагітності), склали групу порівняння (ГП). Контрольну групу склали 10 жінок аналогічного віку без гінекологічної патології та порушень фертильності.

Верифікація ХЕ проводилася на основі ультразвукового дослідження (УЗД) органів малого таза та гістероскопії з біопсією ендометрія і наступним гістологічним і імуногістохімічним дослідженням матеріалу. Комплекс обстежень, проведених в динаміці, включав загальноклінічне, лабораторне (загальний і біохімічний аналізи крові, коагулограма), ультрасонографічне дослідження, клінічне обстеження грудних залоз. УЗД органів малого таза методом трансабдомінальної та трансвагінальної ехографії в режимі реального часу проводили за стандартною методикою конвексними датчиками з частотою 3,5 МГц і 7,5 МГц на ультразвуковому апараті «Siemens SL-450» у I та II фазу менструального циклу (МЦ). Дослідження рівня 25(ОН)D у сироватці крові проводили імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією на аналізаторі Cobas 6000 за тест-системами Roche Diagnostics (Швейцарія). Стан ПОЛ та АОС оцінювали на основі визначення кількості загальних ліпідів (ЗЛ), рівнів діенового кон'югату (ДК) і малонового діальдегіду (МДА), активності супероксиддисмутази (СОД), каталази та глутатіонпероксидази (ГПО). Дослідження проводили двічі – перед початком лікування та після завершення четвертого курсу реабілітаційної програми. Морфологічне дослідження тканин ендометрія здійснювали відповідно до існуючих рекомендацій [15].

Критеріями ефективності лікування вважали зникнення клінічних проявів (дисменореї, порушень МЦ), нормалізацію ехографічної картини ендометрія, відновлення морфо-функціонального стану ендометрія (за даними пайпель-біопсії), настання та виношування запланованої вагітності.

Статистичне оброблення матеріалу проводили з використанням пакета прикладних програм Microsoft Excel і Statistica 6.0 for Windows з дотриманням рекомендацій для медичних і біологічних досліджень.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У процесі УЗД в динаміці МЦ у пацієнток ОГ і ГП виявлялись ознаки ХЕ: нерівний контур ендометрія, підвищення ехогенності та неоднорідна ехоструктура ендометрія в проліферативну фазу МЦ, гіперехогенні включення в проекції базального шару (поодинокі або множинні включення до ефекту «ободка»), дифузно-вогнищеві, інколи кістозні зміни

субендометріальної зони міометрія. При гістологічному дослідженні біопсійного матеріалу у всіх пацієнток, включених у дослідження, отримано морфологічне підтвердження ХЕ: запальні інфільтрати, що склалися переважно з лімфоїдних елементів, наявність плазматичних клітин, вогнищева фібробластична трансформація клітин стромы, фіброз волокнистих структур, склеротичні зміни стінок спіральних артерій, невідповідність ендометрія фазі МЦ.

Дослідження стану системи ПОЛ–АОС у жінок з ХЕ засвідчило наявність вираженого дисбалансу, який проявлявся зниженням активності ланки АОЗ та інтенсифікацією процесів ПОЛ (активація вільнорадикальних реакцій з проявами оксидативного стресу), що вимагало відповідної корекції – стимуляції природних АОС та застосування екзогенних антиоксидантів.

Пацієнткам ОГ з ХЕ та порушеннями репродуктивного здоров'я діагностично-лікувальні заходи проводили на основі патогенетично обґрунтованого алгоритму. При виборі тактики проведення I етапу лікування виходили з необхідності застосування засобів, які сприяють швидкому надходженню та підвищенню концентрації антибактеріальних препаратів у вогнищі запалення, не впливають на їхні фармакокінетичні властивості. Відповідно до даних вимог та з урахуванням мікроциркуляторних порушень при ХЕ антибіотикотерапія препаратами тетрациклінового ряду (доксикілін) та макролідами (джозаміцин) у терапевтичному дозуванні протягом 14 діб проводили в першу фазу МЦ на фоні застосування ректальних супозиторіїв Дистрептаза (один супозиторій містить 15 000 МО стрептокінази та 1250 МО стрептодорнази) по 1 свічці 3 рази на добу протягом 3 діб з наступним введенням по 1 свічці 2 рази на добу 3 доби і по 1 свічці 1 раз на добу 3 доби (загальна тривалість 9 діб). Механізм дії Дистрептази як ферментного препарату, який містить фібринолітик – стрептокіназу (15 000 МО) та протеолітик – стрептодорназу (1250 МО) ґрунтується на властивостях активних компонентів: стрептокінази і стрептодорнази володіють тромболітичним і фібринолітичним ефектами, сприяють ліквідації сладж-синдрому, поліпшують мікроциркуляцію та зменшують набряк у вогнищі ураження за рахунок зростання концентрації макрофагів, збільшують доступ антибактеріальних препаратів до джерела запалення. Дистрептаза розриває міжмолекулярні зв'язки нуклеопроteidів клітин, що відмерли, полегшує резорбцію клітин і олігопротеїнів, водночас не впливаючи на структуру і функцію здорових клітин. Дистрептаза володіє сильним протизапальним ефектом, поліпшує мікроциркуляцію у вогнищі запалення, усуває набряк, значно збільшує концентрацію антибактеріальних препаратів та імунних клітин у центрі запалення, прискорює лізис мертвих клітин та їхню реабсорбцію з джерела запалення, не зачіпаючи, а зберігаючи здорову тканину.

На наступних етапах лікування, тривалість яких складала 4 МЦ, основною метою було усунення морфо-функціональних змін ендометрія та відновлення рецептивності ендометрія, використовували відповідно до фаз МЦ антиоксиданти, препарати мікронізованого прогестерону, вітаміну D.

Енат 400 володіє антиоксидантною дією, бере участь у синтезі гема і білків, проліферації клітин, тканинному диханні, інших найважливіших процесах тканинного метаболізму, попереджає гемоліз еритроцитів, запобігає підвищеній проникності і ламкості капілярів. Синтетичні добавки містять dl-альфа-токоферил (DL), а 1 капсула препарату Енат 400 (Мега Лайфсаенсіс ЛТД) (препарат натурального вітаміну Е) містить 400 МО D-альфа-токоферил ацетату.

Застосування препарату Зіман, який є органічним поєднанням таких елементів, як цинк, селен-метіоніновий



комплекс, біотин, магній, нікотинамід, L-карнітин-L-тарtrat, вітаміни В<sub>6</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>1</sub>, патогенетично обгрунтовано властивостями компонентів, які входять до його складу, оскільки кожен з них відіграє важливу роль у життєдіяльності організму.

Цинк бере участь у лігандоутворенні з органічними молекулами, що пояснює надзвичайно широкий спектр участі даного мікроелементу в різних біологічних системах, він є структурним компонентом понад двохсот ензиматичних систем, біологічних мембран, протеїнів, клітинних рецепторів і виступає як кофактор, що посилює процеси регенерації та репарації. До того ж Зіман містить унікальну запатентовану формулу цинку, L-оптицинк, що збільшує його біодоступність на 30%. На відміну від міді та заліза, цинку не притаманні окисидантні властивості, що покращує його транспортування та метаболізм в організмі, і є надзвичайно важливим в умовах оксидативного стресу.

Магній як кофактор низки вкрай важливих ферментів вуглеводного, фосфорного та енергетичного обміну, активатор обміну речовин, що входить до складу понад трьохсот різних ферментів, бере участь у синтезі білка, метаболізм вітаміну С, кальцію, калію, натрію й фосфору.

Із цинком в організмі тісно пов'язана функція іншого найважливішого компоненту АОС – селену. Однією з причин сповільнення росту, дегенеративних змін тканини печінки, порушень репродуктивної функції та ембріогенезу може бути дефіцит селену в раціоні. У низці експериментальних досліджень встановлено, що селен здатен пригнічувати проліферацію шляхом блокування клітин пухлини у фазі клітинного циклу G1, індукувати апоптоз та активувати антиоксидантні ферменти. За даними низки експериментальних досліджень висловлено припущення щодо можливої гормоноподібної дії селеноорганічних сполук. Висловлюється думка щодо можливості взаємодії різних за будовою нестероїдних селенумісних сполук з лігандзв'язувальними доменами рецепторів стероїдних гормонів (андрогенів, естрогенів і глюкокортикоїдів), що, безперечно, вимагає проведення подальших досліджень у цій сфері. Отже, селен-метіоніновому комплексу притаманний не тільки ефект ОАЗ клітинних мембран, але й активації клітинної й гуморальної ланок імунітету та нормалізації процесів репродукції та ембріогенезу, що ще раз підкреслює важливість застосування препарату Зіман в складі патогенетично обгрунтованого алгоритму лікування хворих на ХЕ та репродуктивні порушення.

L-Карнітин-L-Тарtrat сприяє транспорту жирних кислот у мітохондрії, інтенсифікує процеси енергоутворення, однак, крім того, виконує в організмі надзвичайно важливі функції: знижує рівень холестерину в крові, чинить антиоксидантну дію, сприяє відновленню слизової оболонки травного тракту при гастритах та панкреатиті, активізує регенерацію гепатоцитів, виступає як активний імуномодулятор.

З аналогічною метою, враховуючи, що рівень 25(OH)D у переважній більшості жінок, включених у дослідження, коливався від 7 нг/мл до 15 нг/мл (при рівнях 25(OH)D у групі контролю від 21 до 30 нг/мл) протягом всього реабілітаційного періоду призначали препарат Аквадетрим по 500 МО 1 раз на добу.

З метою відновлення морфо-функціональної структури ендометрія, з другого етапу реабілітаційних заходів, у другу фазу МЦ на 14 днів призначали мікронізований прогестерон сублінгвально або вагінально у офіційальному дозуванні (150 мг на добу при сублінгвальному введенні та 200 мг при вагінальному). На особливу увагу в другому та четвертому курсах заслуговує обов'язкове застосування мікронізованого прогестерону на фоні введення ректальних супозиторіїв Дистрептаза (по 2 супозиторія на добу протягом 14 діб з 12–14-го дня МЦ).

Гістероскопія, діагностичне вишкрібання з наступним морфологічним дослідженням операційного матеріалу, без якого неможлива верифікація діагнозу ХЕ, є, на жаль, як інвазивні втручання в порожнину матки, також факторами ризику розвитку ХЕ. Тому в процесі контролю за ефективністю лікування пацієнток в асептичних умовах у другу фазу МЦ проводили пайпель-біопсію ендометрія, яка за чутливістю і специфічністю в поєднанні з ультразвуковими методами діагностики не поступається гістероскопічному дослідженню з роздільним діагностичним вишкрібанням і наступним гістологічним дослідженням вмісту порожнини матки.

Після повного курсу лікування ХЕ, який тривав чотири місяці, пацієнткам рекомендували до зачаття продовжувати вживання вітаміну D та застосування у другу фазу МЦ мікронізованого прогестерону зручним для пацієнток шляхом введення у попередніх рекомендованих дозах.

Пацієнтки ГП отримували антибактеріальну та розсмоктувальну терапію згідно з чинними клінічними протоколами МОЗ України, які стосуються ведення хворих із запальними захворюваннями органів малого таза, безпліддям та невиношуванням вагітності.

Серед 18 пацієнток ОГ з ХЕ та звичним невиношуванням в анамнезі частота настання вагітності протягом трьох місяців після завершення курсу лікування склала 83,3% (15 випадків). У терміні 37–40 тиж гестації пологами завершилось 12 (80,0%) вагітностей, при цьому частота розродження шляхом операції кесарева розтину за показаннями з боку матері склала 41,7% (5 випадків). Водночас одна (6,7%) вагітність завершилась мимовільним викиднем до 12 тиж гестації, у двох (13,3%) жінок відбулися передчасні пологи у 28 та 34 тиж гестації.

Серед пацієнток ГП, які страждали на звичне невиношування, вагітність у аналізованій період діагностована у 5 (62,5%) жінок, однак у терміні термінових пологів (37–40 тиж гестації) народили тільки 2 (40,0%) пацієнтки, у 3 (60,0%) діагностовано вагітність, що не розвивається в терміні від 6 до 15 тиж гестації.

Серед 22 пацієнток ОГ з вторинним безпліддям самостійно завагітніли протягом перших чотирьох місяців після завершення лікування 10 (45,5%) жінок, з використанням ДРТ – 8 (36,4%) пацієнток, серед них кількість доношування вагітності до 37–40 тиж гестації склала 77,8% (14 випадків), 4 (22,2%) пацієнтки були розроджені у 33–35 тиж гестації шляхом операції кесарева розтину.

У жінок ГП два (28,6%) випадки задокументованих вагітностей були наслідком застосування ДРТ при доношуванні до термінів 34 та 36 тиж і розродженні шляхом кесарева розтину.

Отже, в цілому ефективність запропонованого діагностично-лікувального алгоритму ведення пацієнток із ХЕ та порушеннями репродуктивної функції при оцінюванні настання вагітності склала 82,5% при 46,7% ( $p < 0,05$ ) у жінок, яким застосовували загальноприйнятні методи лікування. Під час оцінювання настання вагітності у жінок із вторинним безпліддям ефективність склала 81,8% в ОГ при 28,6% в ГП. Ефективність запропонованого алгоритму за доношуванням вагітності до термінів гестації 37–40 тиж з народженням живих доношених новонароджених склала 78,8% в ОГ групі та 28,6% у ГП ( $p < 0,001$ ).

## ВИСНОВКИ

1. Для жінок з хронічним ендометритом (ХЕ) та порушеннями репродуктивної функції (невиношування вагітності, вторинне безпліддя за відсутності трубно-перитонеального чинника) притаманний виражений дисбаланс системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – антиокси-

дантного захисту (АОЗ), який проявляється зниженням активності ланки АОЗ та інтенсифікацією процесів ПОЛ (активація вільнорадикальних реакцій з проявами оксидативного стресу), що вимагає проведення відповідної корекції – стимуляції природних антиоксидантних систем та застосування екзогенних антиоксидантів (Енат 400).

2. Для жінок з ХЕ та порушеннями репродуктивної функції (невиношування вагітності, вторинне безпліддя) характерний дефіцит вітаміну D – рівень 25(OH) D становить

**Терапия хронического эндометрита у женщин с нарушениями репродуктивного здоровья с позиций преодоления оксидативного стресса**  
**В.И. Пирогова, С.А. Шурпяк**

В статье представлены обоснование и оценка эффективности алгоритма по ведению пациенток с хроническим эндометритом (ХЭ) и нарушениями репродуктивной функции (вторичное бесплодие, привычное невынашивание беременности), разработанного с учетом патогенетической многовекторности патогенеза ХЭ. Доказано, что этапное лечение с последовательной элиминацией инфекционного фактора применением антибиотиков широкого профиля на фоне ферментного препарата, который содержит фибринолитик – стрептокиназу (15 000 МЕ) и протеолитик – стрептодорназу (1250 МЕ), восстановление баланса витамина D, коррекция процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) путем стимуляции естественных антиоксидантных систем и применения экзогенных антиоксидантов (препараты Зиман и Енат 400), восстановление функционального состояния эндометрия путем применения микронизированного прогестерона во вторую фазу менструального цикла на фоне повторного применения ферментного препарата, позволяет восстановить репродуктивную функцию у женщин с ХЭ в целом по совокупным параметрам оценки эффективности (наступление и доношивание беременности при бесплодии и привычном невынашивании беременности) в 81,0% случаев при 34,6% при условии применения традиционных лечебных схем.

**Ключевые слова:** привычное невынашивание беременности, вторичное бесплодие, система ПОЛ–АОЗ, Зиман, Енат 400, натуральный витамин E, витамин D.

від 7 нг/мл до 15 нг/мл (при рівнях 25(OH)D у жінок без порушень репродуктивної функції від 21 нг/мл до 30 нг/мл).

3. Эффективность этапного диагностично-лікувального алгоритму ведення пацієнток із ХЕ та порушеннями репродуктивної функції в цілому за сукупними параметрами оцінювання ефективності (настання та доношування вагітності при безплідді та звичному невыношуванні вагітності) склала 81,0% при 34,6% за умови застосування традиційних лікувальних схем.

**Therapy of chronic endometritis in women with reproductive disorders from the point of overcoming oxidative stress**  
**V.I. Pyrohova, S.A. Shurpyak**

The paper presents the study and evaluation of the effectiveness of the algorithm for the management of patients with chronic endometritis (CE) and impaired reproductive function (secondary infertility, habitual miscarriage), designed to meet the multi-vector pathogenesis of CE. It is proved that staged treatment with sequential elimination of infectious factors antibiotic wide profile against the background of the enzyme preparation, which contains a fibrinolytic – streptokinase (15000 IU) and proteolytic – streptodornase (1250 IU), restoring the balance of vitamin D, the correction of LPO and AOS by stimulating natural antioxidant systems and the application of exogenous antioxidants (drugs Ziman and Enat 400), restoring the functional state of the endometrium by applying the micronized progesterone in the second phase of the MC on the background of repeated use of the enzyme preparation, allows you to restore reproductive function in women with CE as a whole set of parameters for assessing the effectiveness of (offensive and wearing out pregnancy in infertility and habitual miscarriage) in 81.0% of cases with 34.6% under the condition of traditional regimens.

**Key words:** habitual miscarriage, secondary infertility, LPO–AOD, Ziman, Enat 400, natural vitamin E, vitamin D.

**Сведения об авторах**

**Пирогова Вера Ивановна** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

**Шурпяк Сергей Александрович** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: shurpyak\_serhiy@yahoo.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Зенков Н.К. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова // М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.
2. Крыжановский Г.Н. Дисрегуляторная патология / Г.Н. Крыжановский // М.: Медицина, 2002. – 630 с.
3. Кузнецова А.В. Хронический эндометрит / А.В. Кузнецова // Архив патологии. – 2000. – № 3. – С. 48–52.
4. Кулаков В.И. Хронический эндометрит / В.И. Кулаков, А.В. Шуршалина // Гинекология. – 2005. – № 7 (5–6). – С. 302–304.
5. Курашвили В.А. Новые возможности предотвращения оксидативного стресса / В.А. Курашвили, Л. Майлэм // Журнал натуральной медицины. – 2001. – № 1. – С. 7–14.
6. Лушак В.И. Окислительный стресс и механизмы защиты от него / В.И. Лушак // Биохимия. – 2001. – Т. 66, вып. 5. – С. 592–609.
7. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин [и др.] // Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
8. Пауков В.С. Патогенетические аспекты хронического воспаления / В.С. Пауков, Б.Б. Салтыков // Арх. патологии. – 1998. – № 1. – С. 34–38.
9. Pebrov V.G. Vitamins and microelements / V.G. Pebrov // М.: АЛЕВ-В, 2003. – 670 с.
10. Сазонтова Т.Г. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма / Т.Г. Сазонтова, Ю.В. Архипенко // Патологич. физиол. експерим. терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–18.
11. Adams J.S. Update in Vitamin D / J.S. Adams // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. 471–478.
12. Baeke F. Vitamin D: modulator of the immune system / F. Baeke // Curr. Opin. Pharmacol. – 2010. – Vol. 10. – P. 482–496.
13. Bikle D. Nonclassic actions of Vitamin D / D. Bikle // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94. – P. 26–34.
14. Child T. Optimising the management of patients with infertility / T. Child // The Practitioner. – 2013. – Vol. 257 (1759). – P. 19–22.
15. Endometritis: the clinical-pathologic syndrome / L.O. Eckert, S.E. Hawes, P.K. Wolner-Hanssen [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2002. – № 186. – P. 690–695.
16. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function / J. Sun // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 26. – P. 591–595.
17. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease / H.C. Wiesenfeld, S.L. Hillier, M.A. Krohn [et al.] // Obstet Gynecol. – 2002. – № 100. – P. 456–463.
8. Vitamin D deficiency and insufficiency among Ukrainian population / V.V. Povoroznyuk, N.I. Balatska, V.Y. Muts [et al.] // Standardy medyczne. Pediatria. – 2012. – № 5. – P. 584–589.

Статья поступила в редакцию 15.07.2015



# ГАРМОНИЯ СЕМЕЙНЫХ ОТНОШЕНИЙ



Заключение ДСЄЄ  
05.03.02-03/99865  
от 13.10.2011

[www.ziman.com.ua](http://www.ziman.com.ua)

Природа  
дарит  
защиту

## ЄНАТ 400 НАТУРАЛЬНЫЙ ВИТАМИН Е

- ⊕ Натуральный антиоксидант
- ⊕ Эффективный мембранопротектор
- ⊕ Надежное средство профилактики заболеваний
- ⊕ Незаменимый компонент комплексного лечения

Представительство в Украине:  
03035, Киев, Солюменская пл. 2, оф. 100  
Тел.: (044) 248-80-16, тел./факс: (044) 537-01-60  
[www.megawecare.com.ua](http://www.megawecare.com.ua)

Информация предназначена для врачей

MEGA  
We care



№ UA/9439/01/01  
от 18.03.2014



# Беременность у пациенток с нарушением ритма сердца

П.Н. Веропотвелян<sup>1</sup>, А.Ю. Соломкина<sup>2</sup>, Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, И.В. Гужевская<sup>3</sup>, И.С. Цехмистренко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

<sup>2</sup>КУ «Криворожская городская клиническая больница № 2» ДООС»

<sup>3</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

<sup>4</sup>Перинатальный центр, г. Киев

В статье приведены некоторые особенности нарушения сердечного ритма у пациенток в период гестации. В работе проанализированы основные временные параметры вариабельности сердечного ритма у беременных с пороками сердца.

Выявлены клинико-инструментальные показатели, позволяющие прогнозировать благоприятный исход самопроизвольных родов у некоторых пациенток с нарушением сердечного ритма.

**Ключевые слова:** беременность, аритмия, параметры вариабельности сердечного ритма.

Здоровье беременной – важнейшая медицинская и социальная задача, одной из путей которой является изучение вопросов кардиологии в акушерстве, в том числе и акушерской тактики при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Аритмия, приводящая к декомпенсации, обычно относится к суправентрикулярным: предсердная тахикардия, фибрилляция и мерцание предсердий. Наиболее часто она наблюдается при ревматических поражениях сердца.

Аритмии не всегда являются следствием заболевания сердца. Так, они могут иметь и рефлекторный фактор при заболевании органов пищеварения или при ощущении боли. Как отмечают М. Шехтман (2006 г.) [9], В. Медведь (2007 г.) [1], у некоторых пациенток нарушения ритма сердца экстракардиального происхождения наблюдались до беременности. Многие виды нарушений ритма могут возникнуть и у здоровых пациенток во время беременности.

Т. Шабала [2] сообщает, что аритмии встречаются у 15,7% беременных, необходимо подчеркнуть, что почти половина наблюдений (около 44%) приходится на функциональные аритмии, не связанные с органическим поражением сердца. Среди беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в 21,2% диагностируют нарушение ритма.

Как известно, у пациенток с нарушениями ритма намного чаще наблюдаются осложнения беременности (угрозы прерывания беременности, невынашивание, гестозы, гипоксия плода), родов (слабость родового процесса, нарушение сократительной деятельности матки, кровотечений) и перинатальной патологии.

При аритмии не всегда нужно назначать лечение [9].

Пациентки с **сердечной недостаточностью синусовой тахикардии** довольно часто жалуются на сердцебиение. У таких беременных увеличивается число сердечных сокращений в покое до 100 и более в 1 мин, что часто может их беспокоить (после еды, при эмоциональном возбуждении, находясь в душном помещении) обычно вне всякой связи с физической нагрузкой. Все эти симптомы могут относиться и к закономерной кратковременной тахикардии в родах при каждой схватке и потуге.

У беременных с кардиальной патологией синусовая та-

хикардия может быть следствием тех же причин, но в то же время может служить проявлением нарушения кровообращения. Синусовую тахикардию довольно часто можно регистрировать при тиреотоксикозе, анемии. Ритм при синусовой тахикардии правильный, диагноз у таких пациенток можно установить при пальпации пульса, при аускультации сердца или по результатам проведенной электрокардиографии – отмечается укорочение интервала R-R при сохранении неизменными предсердного и желудочкового комплексов.

Исследования Т. Шабала [2] иллюстрируют, что продолжительная синусовая тахикардия свыше 120 ударов в минуту у беременных пациенток с органическими заболеваниями сердца является прогностически наиболее неблагоприятной. Это объясняется тем, что при таком виде аритмии быстрее, чем при экстрасистолии и пароксизмальной тахикардии, истощаются резервные возможности миокарда, что обуславливает развитие декомпенсации кровообращения и способствует возникновению осложнений беременности, родов и перинатальной патологии.

По данным различных литературных источников, экстракардиальная тахикардия в большинстве случаев не требует коррекции – это в тех случаях, когда она самостоятельно проходит через определенное время после еды по мере опорожнения желудка, при изменении положения тела, проветривания помещения и др. Достаточно неплохой эффект оказывает назначение седативных средств – настоя корня валерианы или травы пустырника, валокордина по 30 капель.

При сердечной недостаточности требуются препараты наперстянки – дигоксин, дигитоксин или изоланд. В практике для нормализации частоты сердечных сокращений назначают хлорид калия (1 г 4 раза в день) или панангин (по 2 таблетки 3–4 раза в день), верапамил (40–50 мг 3 раза в день), пропранолол (10–40 мг 4 раза в день) – при такой проведенной терапии в большинстве случаев наблюдается неплохой эффект.

Экстрасистолическую аритмию чаще диагностируют среди других эктопических аритмий, которые бывают предсердными, узловыми или желудочковыми, реже наблюдаются политопные (исходящие из разных очагов в предсердиях и желудочках), как правило, единичные, а не групповые. Особенно в III триместре гестации беременность предрасполагает к возникновению экстрасистол, когда высоко стоит диафрагма. В большинстве случаев они появляются при эмоциональном возбуждении в любом сроке беременности, а также при эндокринных и неврологических нарушениях.

У здоровых пациенток в родах может возникнуть экстрасистолия, в этот период увеличивается нагрузка на сердце за счет притока крови из сокращающейся матки при схватках и потугах. В практике в большинстве случаев экстрасистолы после родов исчезают. В публикациях сообщается, что у бе-

**Классификация ФК сердечной недостаточности**

I ФК*	Клинические проявления отсутствуют, нет сопутствующего ограничения физической активности; при инструментальном исследовании отмечаются признаки снижения сократительной функции миокарда, гипертрофия миокарда
II ФК*	Дисфункция миокарда с умеренным ограничением физической активности; обычная физическая активность приводит к усталости, сердцебиению, одышке или стенокардии
III ФК*	Застой в малом или большом круге кровообращения, выраженное ограничение физической активности; минимальная физическая нагрузка приводит к усталости, сердцебиению, одышке или стенокардии
IV ФК*	Дальнейшее прогрессирование застойных явлений, неспособность переносить физическую нагрузку без чувства дискомфорта, синдром сердечной недостаточности или болевой синдром могут появляться даже в покое

ременных, имеющих органическое поражение сердца, экстрасистолы колеблется в 67–72% случаев и в 28% случаев заболевания сердца отсутствуют. У здоровых беременных появившиеся экстрасистолы не влияют на систему кровообращения, не вызывают недостаточности кровообращения и не нарушают нормального течения беременности.

В. Целуйко [5] рекомендует при сохранении симптомов аритмии, а также появлении экстрасистол у беременных со структурными изменениями сердца (пороки, кардиомиопатии), использование β-адреноблокаторов (метопролола, бетаксолола, пропранолола), а при неэффективности – соталола, хинидина, прокаинамида. Желательно, если имеется такая возможность, избегать назначения этих препаратов в I триместре гестации.

По данным А.И. Фролова и соавторов (2004 г.), применение бетаксолола в дозе 5–20 мг уменьшало более чем на 70% количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол.

А. Дядык и соавторы [6] считают, что применение β-адреноблокатора короткого действия метопролола в дозе 75 мг/сут было эффективным у 85,8% пациенток с суправентрикулярной экстрасистолией.

Вариабельность сердечного ритма у беременных с пороками сердца коррелирует с тяжестью функционального класса (ФК) сердечной недостаточности матери (таблица).

Е. Abdel-Nady и соавторы [7] сообщают, что материнская и перинатальная смертность в большинстве случаев у беременных с пороками сердца (исключая стеноз левого предсердно-желудочкового отверстия), развитие сердечной недостаточности протекает медленно с клиническими симптомами, зависящими от перегрузки тех или иных камер сердца (лево- и правожелудочковая сердечная недостаточность). В этих случаях только кардиолог, тщательно наблюдая за пациенткой, может определить наиболее ранние (и неспецифические!) клинические признаки при экстрасистолии сердечной недостаточности (одышка, тахикардия, акроцианоз) и решить вопрос о тактике ведения беременности.

Более 47 лет назад Norman Jefferis Holter с группой ассистентов разработал метод длительной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) в условиях свободной активности обследуемого – суточное мониторирование по Холтеру (ХМ). Существует ряд специфических только для ХМ методов анализа, отражающих особенности количественной и циркадной (суточной) динамики некоторых математических показателей ЭКГ. Система ХМ позволяет анализировать вариабельность ритма сердца (ВРС). Исследованная ВРС является одним из наиболее мощных методов неинвазивного контроля за гуморальной и автономной нервной регуляцией в самых разных клинических ситуациях.

J. Jalife, D. Michaels [3] установили, что частота и ритмичность сердцебиений в значительной степени зависят от воздействия вегетативной нервной системы. Парасимпатические влияния на ритм сердца опосредуются высвобождением ацетилхолина ветвями блуждающего нерва. Симпатические влияния на сердце опосредуются высвобождением адреналина и норадреналина. Вагусная и симпатическая ак-

тивность находятся в постоянном взаимодействии. Поскольку синусовый узел богат холинэстеразой, действие любого вагусного импульса краткосрочно, так как ацетилхолин быстро гидролизуется. Преобладание парасимпатических влияний над симпатическими может быть объяснено двумя независимыми механизмами: холинергически индуцируемым снижением высвобождения норадреналина в ответ на симпатическую стимуляцию и холинергическим подавлением ответа на адренергический стимул.

М. Kamath, E. Fallen [4] отмечали, что изменения ВРС сопровождают различные кардиологические и некардиологические заболевания. Кардиология – одна из областей наиболее широкого использования метода ВРС в клинической диагностике, контроле качества лечения и прогнозирования течения болезни. В 1978 году М. Wolf и соавторы опубликовали первое сообщение о связи ВРС со смертностью при остром инфаркте миокарда (ОИМ). Результаты исследований R. Kleiger и соавторов (1987 г.) показали, что для пациенток с ОИМ и высоким риском внезапной смерти (ВС) характерно уменьшение одного из показателей (SDNN) ниже 50 мс, тогда как при низком риске ВС SDNN составляет более 100 мс. Столь же важное прогностическое значение исследование ВРС имеет при диабетической автономной нейропатии.

Согласно данным литературы, среди методов оценки ВРС наиболее информативными при ХМ являются методы геометрического и временного (time domain) анализа. Так как многие из величин, получаемых при анализе ВРС во временной области, тесно коррелируют с другими, рекомендуется использовать 4 показателя:

1) SDNN (выражается в мс) – standard deviation «normal to normal» – среднее квадратическое отклонение величин интервалов R–R на ЭКГ за весь рассматриваемый период, NN означает ряд нормальных интервалов R–R с исключением экстрасистол. Показатель используют для оценки общей ВРС;

2) HrvI (выражается в единицах) – триангулярный индекс (общее количество N–N-интервалов, деленное на высоту гистограммы всех N–N-интервалов с шагом 7,8125 мс), используют для оценки общей ВРС;

3) SDANN (выражается в мс) – стандартное отклонение средних значений интервалов R–R, вычисленных за 5 мин при 24-часовой записи ЭКГ; используют для оценки низкочастотных (НЧ) составляющих ВРС;

4) RMSSD (выражается в мс) – квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар нормальных интервалов R–R; используют для оценки высокочастотных (ВЧ) составляющих ВРС.

Вагусная активность отражается на показателях ВЧ-составляющих ВРС. В оценке НЧ-компонента имеются противоречия. Во множестве публикаций исследователи предполагают, что НЧ-компонент, выраженный в нормализованных единицах, является количественным маркером симпатической модуляции, но в то же время другие исследователи рассматривают НЧ-компонент как отражающий и симпатическую, и вагусную активность. В публикациях имеется так-

же точка зрения, согласно которой отношение ВЧ/НЧ-компонентов отражает вагусно-симпатический баланс или симпатические модуляции.

Приведенные маркеры демонстрируют, что при сердечной недостаточности происходит активация нейрогуморальных механизмов, которые проявляются изменениями симпатoadренигической иннервации. Преобладание симпатического тонууса при сердечной недостаточности отражает блокаду бета-адренигических рецепторов, индуцируемую снижением ВРС.

A. Burger, D. Aronson [8], L. Fei и соавторы [16] утверждают, что степень ее падения оказывается более чем двукратной. Снижение ВРС у пациенток с сердечной недостаточностью обратно коррелирует с содержанием норадреналина в сыворотке крови, прямо коррелирует с уровнем уменьшения насосной функции сердца и никак не связано с ее причинами.

Представляет интерес исследование S. Mgrayan, V. Petrukhin [10], целью которого явилось определение временных параметров ВРС у здоровых женщин и пациенток с пороками сердца в поздние сроки беременности.

Авторами в данном исследовании проанализированы временные параметры ВРС у 16 беременных с врожденными или приобретенными пороками сердца при различных ФК сердечной недостаточности.

Контрольную группу составили 8 здоровых беременных. Выявлено снижение общей ВРС при развитии и прогрессировании сердечной недостаточности. У пациенток с сердечной недостаточностью II–III ФК отмечали увеличение симпатико-адреналовой активности.

**Пароксизмальная тахикардия** возникает во время гестации реже, чем экстрасистолия, но, тем не менее, она также может проявиться у пациенток со здоровым сердцем. Развитие приступов пароксизмальной тахикардии преимущественно во второй половине беременности и исчезновение их после родов указывает на рефлекторно-экстракардиальное происхождение этой формы нарушения ритма сердца. Клиника характеризуется большой частотой сердечных сокращений: от 130, в большинстве случаев от 160, до 220 в 1 мин, ритмичностью, внезапным началом и окончанием тахикардии. При приступе пациентки жалуются на сердцебиение и состояние дискомфорта или (реже) ничего не ощущают. В тех случаях, когда приступ затягивается, могут возникнуть неприятные ощущения в области сердца, в некоторых случаях – боль по типу стенокардии, головокружение, слабость. Помимо приведенных симптомов беспокоит тошнота и рвота. Продолжительность приступов – от нескольких секунд до нескольких дней, могут развиваться несколько раз в сутки или 1 раз в несколько лет.

Без проведения ЭКГ трудно квалифицированно диагностировать пароксизмальную тахикардию. Приступы пароксизмальной тахикардии не оказывают влияния на течение беременности, особенно если они развиваются у пациенток со здоровым сердцем. Поэтому нет оснований для запрещения беременности или прерывания ее. Однако при затянувшемся приступе ухудшается сердечная деятельность плода и повышается возбудимость матки, угрожая прерыванием беременности, поэтому приступ пароксизмальной тахикардии следует купировать как можно быстрее [9, 17].

Весьма высокий риск развития сердечной недостаточности отмечают при пароксизмальной предсердной тахикардии, которая в основном возникает на фоне органических заболеваний сердца (включая стенозированное поражение митрального клапана) и легких, интоксикаций, электролитных нарушений [11]. Это объясняется тем, что высокая частота сердечных сокращений мешает адекватному наполнению кровью левого желудочка. При достаточно стабильном

состоянии пациентки этот тип аритмии нередко устраняют посредством надавливания на каротидный синус или с помощью других приемов, связанных с действием блуждающего нерва, что следует производить лишь при постоянном мониторинге наблюдении, поскольку это может вызвать аберрантные желудочковые комплексы. При нестабильном состоянии пациентки (гипертензия, боль в груди или одышка) или безуспешности попыток прервать аритмию проводят электроимпульсную терапию. Этот метод вполне безопасен при беременности и не оказывает какого-либо вредного влияния на плод.

По мнению В. Целуйко [5], использование вагусных маневров и чреспищеводной электрокардиостимуляции, как правило, является неэффективным. Важное значение приобретает лечение основного заболевания, коррекции электролитных нарушений. Автор рекомендует с целью купирования и предупреждения рецидивов аритмии применение медикаментозных препаратов: соталола (80 мг 2 раза в сутки), пропранолола (внутривенно 0,5–1,0 мг/кг либо пер ос по 150 мг 3 раза в сутки), прокаинамида (внутривенно 200–500 мг со скоростью 50–100 мг/мин либо пер ос по 500–1000 мг каждые 4–6 ч), хинидина (200–300 мг 3–4 раза в сутки). Так как прокаинамид и хинидин обладают холинолитическими свойствами, одновременно необходимо назначать препараты, тормозящие АВ-проводение, для предотвращения сверхчастого возбуждения желудочков сердца.

Для урежения частоты желудочкового ритма используют препараты, замедляющие АВ-проводимость: β-адреноблокаторы, антагонисты кальция (верапамил), сердечные гликозиды (дигоксин). В Украине, как и за рубежом, при рефрактерной к медикаментозной кардиоверсии симптомной предсердной тахикардии применяют электроимпульсную терапию с энергией разряда 100 Дж (о преимуществах такой терапии нами упоминалось ранее). В случаях рецидивирующих симптомных предсердных тахикардий целесообразно рассмотреть возможность применения радиочастотной абляции, которую относительно безопасно проводить во II триместре беременности.

**Мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий)** считается наиболее опасной формой эктопических аритмий у беременных. Мерцательная аритмия (МА) обычно возникает у беременных с органическими заболеваниями сердца: ревматическим или врожденным пороком, реже – при тиреотоксикозе, тромбоэмболии легочной артерии.

У пациенток с митральным стенозом или резко выраженной недостаточностью митрального клапана МА возникает вследствие увеличения объема крови и перерастяжения предсердий во время беременности. После родов, когда причины формирования «относительного» функционального митрального стеноза и избыточной регургитации крови исчезают, восстанавливается нормальный ритм сердца.

Довольно часто МА появляется после митральной комиссуротомии, произведенной во время беременности. Возможно, в образовании мерцательной аритмии играет роль обострение ревматического процесса наряду с гемодинамическими сдвигами [9].

Различают три формы МА: тахисистолическую (с частотой сердечных сокращений больше 90, реже до 200 в минуту), нормосистолическую (60–90 в 1 мин) и брадисистолическую (меньше 60 в 1 мин). При мерцании предсердий отсутствует «предсердная надбавка», то есть дополнительное поступление крови в желудочки во время систолы предсердий.

При редком ритме «предсердная надбавка» составляет 10–15% от систолического выброса желудочков. При тахикардии время диастолы укорачивается и «предсердная надбавка» приобретает большее значение, она может достигать 50% сердечного выброса. В связи с этим при ее отсутствии



сердечный выброс при тахисистолии может значительно снижаться. При этом целесообразно отметить неблагоприятный дефицит пульса, когда число сердечных сокращений превышает число пульсовых волн, определяемых на лучевой артерии, что объясняется резким уменьшением ударного и сердечного выброса. Пациентки могут не ощущать МА или жалуются на сердцебиение. Аускультативно определяется аритмичность тонов и изменение их громкости в связи с неравномерным наполнением желудочков.

Во множестве публикаций [1, 4, 5, 12–15, 17] лечение мерцательной аритмии при гестации (ACC/AHA) ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation (2006 г.) лежат положения, требующие учитывать гемодинамическое влияние МА на организм матери и плода, а также оценивать риск тромбоэмболических осложнений.

Короткие малосимптомные эпизоды МА, как правило, не требуют медикаментозного лечения. Необходимо уделять внимание устранению возможных провоцирующих факторов (алкоголь, курение, электролитный дисбаланс, дисфункция щитовидной железы).

Гемодинамические нарушения, возникающие при МА в период беременности, являются показаниями для проведения ургентной электрической кардиоверсии. Такой метод лечения также может быть выбран и у гемодинамически стабильных пациенток при неэффективности медикаментозной терапии в течение 48 ч после возникновения МА (более позднее выполнение кардиоверсии требует антикоагулянтной подготовки).

Согласно рекомендациям ACC/AHA/ESC (2006 г.) лечение беременных с МА предусматривает:

#### Класс I

1. Контроль частоты желудочковых сокращений с использованием дигоксина,  $\beta$ -блокаторов либо антагонистов кальция (уровень доказательности C).

2. Проведение электрической кардиоверсии у пациенток с нестабильной гемодинамикой (уровень доказательности C).

3. Использование антитромботических средств (антикоагулянт или аспирин) на протяжении всей беременности, за исключением идиопатической МА (уровень доказательности C).

#### Класс IIb

1. Проведение фармакологической кардиоверсии с использованием хинидина, прокаинамида или соталола при стабильной гемодинамике (уровень доказательности C).

2. Назначение гепарина у беременных с высоким риском тромбоэмболических осложнений в I триместре и в течение последнего месяца гестации (уровень доказательности C). Нефракционированный гепарин назначают либо путем непрерывного внутривенного введения в дозах, вызывающих удлинение АЧТВ в 1,5–2 раза в сравнении с контрольными величинами, либо путем подкожных инъекций 10–20 тыс.ед. каждые 12 ч, достигая целевого удлинения АЧТВ в 1,5 раза через 6 ч после последней инъекции, в сравнении с контрольным значением (уровень доказательности B). В период гестации возможно подкожное введение НМГ (уровень доказательности C).

3. У пациенток с высоким тромбоэмболическим риском возможно назначение антикоагулянта (варфарина) *per os* во II триместре беременности (уровень доказательности C).

Следовательно, гемодинамическая стабилизация беременных с тахисистолической формой МА достигается назначением дигоксина,  $\beta$ -блокаторов и недигидропиридиновых антагонистов кальция. Дигоксин и антагонисты кальция противопоказаны у беременных с наличием МА на фоне синдрома WPW. У пациенток с наличием систолической

дисфункции левого желудочка (МА<40%) рекомендовано использование дигоксина.

При длительности пароксизма менее 48 ч может быть предпринята попытка фармакологической кардиоверсии с применением хинидина, прокаинамида или соталола. При более продолжительном пароксизме МА требуется проведение превентивной антикоагулянтной подготовки с целью снижения риска тромбоэмболических осложнений. В качестве антитромботических средств возможно применение аспирина, НГ и НМГ.

Вопрос о необходимости профилактической терапии при МА следует решать индивидуально, с учетом возможной пользы (устранение или урежение пароксизмов) и потенциальной опасности (фетотоксичность препаратов). С профилактической целью возможно применение соталола, хинидина и пропafenона.

**Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW)** – типичный синдром преждевременного возбуждения желудочков, иногда наблюдается и у беременных. При гипертрофической кардиомиопатии он может стать причиной смерти беременной. У пациенток легко возникают повторные приступы суправентрикулярных аритмий, при этом наиболее часто отмечается предсердная тахикардия.

Синдром ЭКГ характеризуется синусовым ритмом, укорочением интервала P–Q, расширением комплекса QRS более 0,12 с и наличием  $\Delta$ -зубца (маленький дополнительный зубец в начальной части комплекса QRS). Синдром WPW может сопровождаться приступами пароксизмальной тахикардии или другими вариантами аритмий. Сочетанные синдромы WPW с мерцанием или трепетанием предсердий способны привести к фибрилляции желудочков и внезапной смерти.

Типичных клинических симптомов этого синдрома не существует, его диагностируют только с помощью ЭКГ. В большинстве случаев синдром не представляет опасности для беременной женщины. Но в то же время О. Елисеев, М. Шехтман (1997 г.), В. Медведев (2007 г.) указывают, что если пациентку беспокоят частые приступы аритмии, беременность противопоказана. Беременные пациентки с ранее диагностированным синдромом WPW должны находиться под постоянным контролем, это нужно для того, что ввиду гормональных изменений, типичных для беременности, имеется большая вероятность появления аритмии. Терапия при отсутствии приступов аритмии не требуется.

Пароксизм наджелудочковой тахикардии устраняется обычными средствами, но при пароксизмах мерцания и трепетания предсердий сердечные гликозиды опасны. Вводят новокаинамид или пропранолол, но лучше проводить электроимпульсную терапию. Для предупреждения приступов аритмий применяют дигоксин, новокаиномед, пропранолол, кордарон, хинидин. При неэффективности медикаментозной профилактики аритмий имплантируют искусственный водитель ритма, можно и во время беременности.

Согласно множеству публикаций, у беременных с нарушением ритма, особенно не леченного, наблюдается внутриутробная гипоксия плода к концу гестации, обусловленная хронической фетоплацентарной дисфункцией. Как способ родоразрешения преобладает кесарево сечение, что обусловлено как кардиальной, так и акушерской патологией. В подавляющем большинстве случаев материнство сегодня стало доступно кардиологическим пациентам благодаря огромным успехам кардиохирургии, кардиологии и акушерства. Особенно в тех случаях, когда практические врачи в профилактике и лечении беременных с нарушением ритма сердца придерживаются Приказа министерства здравоохранения Украины № 42 от 28.01.2011 г. «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Ведення вагітності та пологів у жінок з хворобами серця» (Киев, 2011 р.) [18].

**Вагітність у пацієнок з порушенням ритму серця**

**П.М. Веропотвелян, А.Ю. Соломкіна, М.П. Веропотвелян, І.В. Гужевська, І.С. Цехмістренко**

**Pregnancy in patients with cardiac rhythm disturbances**

**P.N. Veropotvelyan, A.Y. Solomkina, M.P. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya, I.S. Tsehmistrenko**

У статті наведено деякі особливості порушення серцевого ритму у пацієнок в період гестації. У роботі проаналізовано основні часові параметри варіабельності серцевого ритму у вагітних з вадами серця. Виявлені клініко-інструментальні показники, що дозволяють прогнозувати сприятливий результат мимовільних пологів у деяких пацієнок з порушенням серцевого ритму.

**Ключові слова:** вагітність, аритмія, параметри варіабельності серцевого ритму.

The article shows some features of cardiac arrhythmias in patients during the period of gestation. This paper analyzes the basic time parameters of heart rate variability in pregnant women with heart defects. Identified clinical and instrumental parameters that predict a favorable outcome of spontaneous labor in some patients with cardiac arrhythmias.

**Key words:** pregnancy, arrhythmia, heart rate variability parameters.

**Сведения об авторах**

**Веропотвелян Петр Николаевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Соломкіна Алла Юрьевна** – КУ «Криворожская городская клиническая больница № 2» ДООС» совместно с кафедрой кардиологии, терапии и семейной медицины ФПО Днепропетровской медицинской академии МОЗ Украины, 50000, г. Кривой Рог, пр. Победы, 2

**Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Гужевская Ирина Витальевна** – кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9, тел.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

**Цехмістренко Иван Сергеевич** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Медведь В.И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных. Изд. 2-е, исправленное. – К.: Авиценна, 2007. – 168 с.
2. Шабала Т.В. О дифференцированном подходе к диагностике сердечных аритмий у беременных // Педиатрия, акуш. и гинек. – 1989. – № 6. – С. 48–49.
3. Jalife J., Michaels D.C. Neural control of sinoatrial pacemaker activity. In: Levy M.N., Schwartz P.J., eds. Vagal Control of The Heart: Experimental Basis And Clinical Implications. Armonk: Futura 1994; 173–205.
4. Kamath M.V., Fallen E.L. Crit Revs Biomed Eng 1993; 21: 245–311.
5. Справочник врача. Сердечно-сосудистые заболевания и беременность / Под ред. проф., д-ра мед. наук Целуйко В.И. – К., 2011.
6. Дядык А.И., Багрий А.Э., Хоменко М.В. и др. Современные подходы к лечению нарушений ритма сердца при беременности. Часть I. // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 5. – С. 131–137.
7. Abdel-Hady E.S., El-Shamy M., El-Rifai A.A. Int J Gynaec Obstet 2005; 90: 21–25.
8. Burger A.J., Aronson D. J Card Fail 2001; 7: 122–128.
9. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Издание третье. – М.: «Триада», 2005. – 816 с.
10. Mravyan S.R., Petruknin V.A. «Estimation of the timing of cardiac rhythm variability in pregnant females with heart diseases» // Российский вест. акуш.-гинек. – 2007. – № 3. – С. 9–12.
11. F. Arias. High-Risk Pregnancy and Delivery, 1989. – P. 329–330.
12. Пархоменко А.И. Современные представления о лечении аритмий сердца у беременных // Укр. кардіол. журн. – 1989. – № 8. – С. 131–194.
13. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). Circulation 2006; Aug. 15: 260–335.
14. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation 2006; Aug. 25; 114: 385–484.
15. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur. Heart. J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2388–2442.
16. Fei L., Keeling P.J., Gill J.S. et al. Br Heart J, 1994; 71: 322–328.
17. Медведь В.И. Основы акушерской кардиологии // Жіночий лікар. – 2009. – № 6. – С. 20–26.
18. Наказ МОЗ України від 27.01.2011 № 42 «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Ведення вагітності та пологів у жінок з хворобами серця».

Статья поступила в редакцию 25.12.2014

# Лечение пациенток с хронической тазовой болью циклического характера

**И. В. Ляхно**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Хроническая тазовая боль (ХТБ) – один из распространенных клинических синдромов, сопровождающий ряд гинекологических заболеваний. Целью исследования было изучение эффективности лечения пациенток с ХТБ циклического характера с использованием медикаментозного средства Вименс. Всего было обследовано 86 пациенток репродуктивного возраста, 25 из которых были практически здоровыми и составили I группу. Во II группу включены 30 женщин с ХТБ, которые получали КОК по прерывистой схеме и НПВС в ректальных свечах при боли. В III группе 31 пациентке с ХТБ циклического характера назначали капсулы Вименс по 1 ежедневно и НПВС ректально при наличии болевого синдрома. У всех обследованных женщин изучали выраженность боли, уровень реактивной и личностной тревожности, а также качество жизни. Проведенная работа позволяет считать применение комплексного фитопрепарата Вименс у пациенток с циклической ХТБ патогенетически обоснованным. Это подтверждалось снижением количества использованных НПВС в III группе на 3-м месяце лечения в 2,4 раза по сравнению с группой II. Назначение препарата Вименс дополнительно к НПВС значительно уменьшало уровень боли по ВАШ, реактивную и личностную тревожность в тесте Спилбергер–Ханина и качество жизни по опроснику SF-36.

**Ключевые слова:** хроническая тазовая боль, лечение, Вименс.

Хроническая тазовая боль (ХТБ) – один из распространенных клинических синдромов, сопровождающий ряд гинекологических заболеваний. Частота ХТБ у женщин, по данным различных авторов, составляет от 6% до 24% [9, 13, 14]. Зачастую наличие боли не имеет морфологической основы, то есть не вызвано структурными изменениями тканей. Поэтому диагностический поиск причины боли, включающий в себя дорогостоящие инвазивные эндоскопические вмешательства, не всегда приводит к успеху. Практически, наиболее часто встречается ХТБ, которая носит циклический характер и связана с менструальным циклом. К этой патологии относятся овуляторная боль (нем. *mittelshmerz* – боль в середине менструального цикла), предменструальный синдром (ПМС) и первичная дисменорея [9, 13, 14]. В первых двух случаях наличие овуляторного цикла является одним из основных звеньев патогенеза развития ХТБ у данной категории больных. При этом продолжительность боли от одного до нескольких дней, что позволяет считать однородным контингент пациенток с циклической ХТБ.

В патогенезе этих заболеваний значительная роль принадлежит нарушению синтеза нейротрансмиттеров (дофамин, серотонин) и их биологических эффектов, избыточный синтез простагландинов [13, 14]. Накопление этих аллогенных веществ оказывает влияние на многие органы и системы пациентки, что определяет симптомокомплекс циклической ХТБ в виде эмоционально-психических (раздражительность, анорексия, депрессия, сонливость, бессонница, булимия, отвращение к запахам, извращение вкуса), нейровегетативных (тошнота, отрыжка, икота, познабливание,

ощущение жара, потливость, гипертермия, сухость во рту, частое мочеиспускание, тенезмы, метеоризм, диарея), вегетативно-сосудистых (обмороки, головная боль, головокружение, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, боль в сердце, похолодание, чувство онемения рук и ног, отеки лица) и обменно-эндокринных расстройств (рвота, ощущение «ватных» ног, общая слабость, боль в суставах, кожный зуд, отеки, полиурия) [9, 14]. Разнообразие и значительная выраженность симптомов циклической ХТБ приводят к снижению трудоспособности и качества жизни больных.

В настоящий момент основные приоритеты в лечении пациенток с циклической ХТБ отведены комбинированным оральным контрацептивам (КОК) и нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС) [9, 14]. Лечебное влияние КОК связано с подавлением овуляции, улучшением внутриматочной гемодинамики и уменьшением функциональной активности эндометрия. НПВС обладают выраженным антипростагландиновым эффектом. Также используют ингибиторы обратного захвата серотонина, спазмолитики, седативные и прочие препараты в соответствии с клиническими особенностями пациентки [14]. Существуют определенные опасения в отношении безопасности использования КОК, что связано с отсутствием скрининга на тромбофилии, негативным влиянием на состояние венозных сосудов и необходимостью более тщательного наблюдения за состоянием грудных желез [9, 13].

По-видимому, указанные обстоятельства способствовали тому, что в последние десятилетия в эндокринной гинекологии значительную популярность приобрело использование натуральных компонентов из растительного сырья. Экстракт *Vitex agnus castus* является эффективным средством лечения ПМС, коррекции недостаточности лютеиновой фазы, дисменореи и масталгии благодаря влиянию на дофаминергические механизмы синтеза пролактина, повышению уровня лютеинизирующего гормона и нормализации функции желтого тела [11]. Экстракт хмеля, помимо выраженного эстрогеноподобного действия, обладает антиагонистическими, седативными и спазмолитическими свойствами [3, 7, 8, 10, 12]. Недавно установлено защитное действие фитоэстрогенов хмеля на грудные железы, тормозящее развитие рака [1]. Хмель также обладает диуретическим эффектом [7]. Позитивное влияние на метаболические процессы оказывает экстракт шалфея. Это выражается в нормализации обмена углеводов, торможении процессов перекисного окисления липидов, снижения уровня холестерина. Шалфей имеет противовоспалительные свойства и способен уменьшать потоотделение [5, 6]. Также оказывает седативное, спазмолитическое и обезболивающее действие [4]. Благоприятным влиянием на репродуктивную систему обладает фолиевая кислота [2]. Вызывают практический интерес возможности использования лекарственных средств, в состав которых входят экстракты шишек хмеля, прутняка, листьев шалфея и фолиевая кислота, у пациенток с циклической ХТБ. Указанные компоненты входят в состав капсул Вименс (производство ПАО «Киевмедпрепарат», Украина).



Таблица 1

Распределение обследованных пациенток по причинам ХТБ

Название патологии	II группа, n (%)	III группа, n (%)
Овуляторная боль	9 (30,0)	10 (32,3)
ПМС	11 (36,7)	11 (35,4)
Первичная дисменорея	10 (33,3)	10 (32,3)

Таблица 2

Балльная оценка боли по ВАШ у обследованных женщин

Балльная оценка по ВАШ	I группа	II группа	III группа
До начала лечения	1,2±0,5	7,3±1,6*	7,4±0,8*
Через 1 мес	1,1±0,3	4,8±1,5*	4,7±1,0*
Через 3 мес	1,2±0,4	3,1±0,8*	2,5±0,5*

Примечание: \* – Различия статистически значимы по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

**Цель исследования:** изучение эффективности лечения пациенток с ХТБ циклического характера с использованием фитокомплекса Вименс.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего было обследовано 86 пациенток репродуктивного возраста, 25 из которых были практически здоровыми и составили I группу. Во II группу было включено 30 женщин с ХТБ, которые получали КОК с 30 мкг этинилэстрадиола по прерывистой схеме и диклофенак 50 мг в форме ректальных свечей 2–3 раза в сутки при боли. В III группе 31 пациентке с ХТБ циклического характера назначали Вименс по 1 капсуле ежедневно и ректальные свечи с диклофенаком 50 мг 2–3 раза в сутки на фоне боли. Длительность лечения во II и III группах составила 3 мес. Распределение пациенток основной и группы сравнения по причинам ХТБ приведено в табл. 1. Все участвующие в исследовании женщины не имели отклонений в соматическом статусе. Критериями исключения были воспалительные заболевания, аномалия развития, травматические повреждения и опухоли органов малого таза, а также оперативные вмешательства в этой области. Пациентки III группы не использовали оральных контрацептивов.

У всех обследованных женщин изучали выраженность боли, уровень реактивной и личностной тревожности, а также качество жизни. Оценку выраженности болевого синдрома проводили с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) длиной 10 см, на которой каждые 2 см соответствовали определенной степени восприятия боли. В соответствии с ВАШ выделяли: 0 – боль отсутствовала, 2 – слабая боль, 4 – умеренная, 6 – сильная, 8 – очень сильная и 10 – нестерпимая. Изучение уровня реактивной и личностной тревожности проводили с использованием теста Спилберга–Ханина. В соответствии с этим оценка до 30 баллов характеризовала низкую тревожность, 31–44 балла – умеренную тревожность, а 45 баллов и более – выраженную тревожность. Качество жизни изучали с помощью опросника SF-36. При этом оценивали 4 компонента физического здоровья (Physicalhealth – PH):

- состояние физического здоровья (Physical Functioning – PF);
- влияние физического состояния на повседневную деятельность (Role–PhysicalFunctioning – RP);
- влияние боли на ежедневную активность (BodilyPain – BP);
- общее состояние здоровья (General Health – GH).

Также определяли 4 компонента психического здоровья (Mental Health – MH):

- жизненную активность (Vitality – VT);
- социальную активность (Social Functioning – SF);

- ограничение повседневной активности из-за эмоциональных проблем (Role-Emotional – RE);
- психическое здоровье (MH).

Показатели шкалы варьировали от 0 до 100 баллов. Максимальная оценка соответствовала полному, наибольшему уровню здоровья. Анкетирование по ВАШ, изучение уровня тревожности и качества жизни проводили до и через 1 и 3 мес после начала лечения.

Полученные результаты обработаны методами параметрической (среднее – M, ошибка – m) и непараметрической (критерий Уилкоксона–Манна–Уитни, W) статистики с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В начале исследования было установлено, что у обследованных пациенток с ХТБ уровень балльной оценки по ВАШ свидетельствовал о значительной выраженности болевого синдрома (табл. 2). В контрольной группе некоторые женщины отмечали дискомфорт в периовуляторный период и первый день менструации, что и определило постоянный уровень легких болевых ощущений. Во II и III группах оценка по ВАШ свидетельствовала о сильной или очень сильной боли. Под влиянием лечения в основной и группе сравнения отмечено практически синхронное снижение оценки по ВАШ через 1 и 3 мес терапии. Тем не менее, на третьем месяце лечения отмечалась тенденция к превосходящей эффективности комбинации Вименс и НПВС по сравнению с КОК и НПВС. Можно предполагать, что в этом определенную роль играли антиноцицептивные свойства экстрактов хмеля и шалфея [4, 10]. Поскольку болевая импульсация из матки во многом зависит от уровня простагландинов в эндометрии, то можно считать взаимосвязанным нормализацию менструальной функции и снижение уровня боли. КОК снижают уровень простагландинов и обладают антипролиферативными свойствами [14]. Поэтому их эффект является обратимым. В связи с этим очень актуальным является поиск путей лечебного воздействия, соответствующих овуляторному менструальному циклу. Отмеченная в основной III группе нормализация функции желтого тела способствовала снижению продукции алгогенных веществ и уменьшению болевой афферентации из органов малого таза, что могло быть связано с эффектом прутняка [11]. Полученный результат нацеливает на дальнейшие исследования для фундаментального обоснования анальгезирующего эффекта фитокомплекса Вименс у пациенток с ХТБ циклического характера.

Таблица 3

Уровень тревожности в тесте Спилберга–Ханина у обследованных женщин

Балльная оценка уровня тревожности	I группа	II группа	III группа
<i>Реактивная тревожность</i>			
До начала лечения	19,8±7,2	45,4±10,3*	45,9±10,8*
Через 1 мес	19,5±6,5	36,1±10,2	33,7±8,2
Через 3 мес	19,6±8,3	32,8±9,0	27,5±10,6
<i>Личностная тревожность</i>			
До лечения	24,3±6,8	46,5±8,7*	47,3±9,2*
Через 1 мес	24,2±6,6	36,5±13,1	32,4±10,4
Через 3 мес	24,5±8,4	31,8±12,6	29,3±10,5

Примечание. \* – Различия статистически значимы по сравнению с контролем (p<0,05).

Таблица 4

Динамика показателя ВР, характеризующего влияние боли на ежедневную активность

Клиническая группа	Оценка ВР		Показатели регрессии	
	До лечения	Через 3 мес	W	P
I	89,8±10,2	-	-	-
II	53,5±7,3	74,6±7,5	+ 1,3	< 0,05
III	54,1±11,8	85,4±10,2	+ 2,2	< 0,05

Уровень тревожности у обследованных женщин свидетельствовал о психологических нарушениях у больных с ХТБ (табл. 3), что было обусловлено выраженной нейровегетативной и вегетососудистой симптоматикой и постепенной астенизацией больных. Под влиянием лечения в III группе отмечено более значительное снижение уровня реактивной и личностной тревожности. По-видимому, влияние препарата Вименс у больных с ХТБ можно расценивать как анксиолитическое и нейропротекторное, купирующее основные вегетативно-соматические проекции боли. В обеспечении этого эффекта принимали участие экстракты хмеля и шалфея [4, 7, 10]. Нормализация эндокринологического статуса и восстановление функциональных взаимосвязей в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси также обеспечивали протективное антистрессорное влияние комплексного фитопрепарата.

Изучение качества жизни в соответствии с опросником SF-36 у обследованных женщин с ХТБ основной и группы сравнения позволило установить значительное снижение основных параметров физического и психического здоровья на начальном этапе работы (рис. 1). Проведенное лечение способствовало восстановлению качества жизни. Наилучшая динамика показателя ВР, связанного с влиянием боли на ежедневную активность, была отмечена в III группе (табл. 4). Поскольку болевая афферентация из органов малого таза была основной причиной возникающих нарушений, то редукция болевой симптоматики оказывала оптимизирующее влияние на уровень показателей качества жизни. Наиболее выраженное повышение параметров опросника SF-36 было установлено на фоне использования комбинации препарата Вименс и НПВС (см. рис. 1).

Проведенное исследование позволяет считать применение комплексного фитопрепарата Вименс у пациенток с циклической ХТБ патогенетически обоснованным. Динамика использования ректальных свечей с диклофенаком у обследованных пациенток демонстрировала более выраженное снижение потребности в НПВС в основных группах (рис. 2). Это особенно наглядно подтверждалось уменьшением количества использованных свечей НПВС на 3-м месяце лечения в III группе – 3,5±0,6, что было в 2,4 раза меньше, чем во II группе – 8,4±1,9. В большинстве случаев достаточно было однократного введения НПВС ректально при появлении ди-

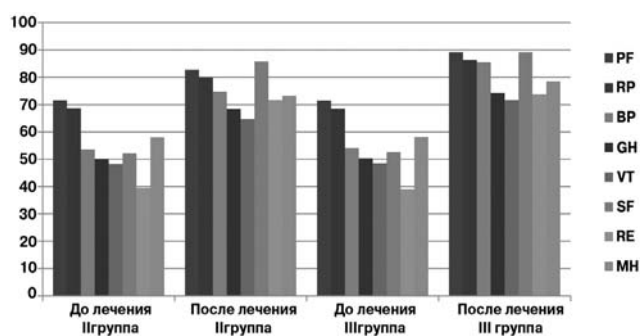


Рис. 1. Показатели качества жизни у обследованных пациенток с ХТБ

скомфорта или легких болевых ощущений. Гармонизация партнерских отношений в III группе привела к наступлению желанной беременности у 5 (16,1%) пациенток, получавших Вименс. Методологическая база исследования не позволяет сделать вывод о превосходстве Вименс по сравнению с КОК у женщин с ХТБ. По-видимому, в будущих исследованиях требуется четкая стандартизация КОК по типу прогестино-

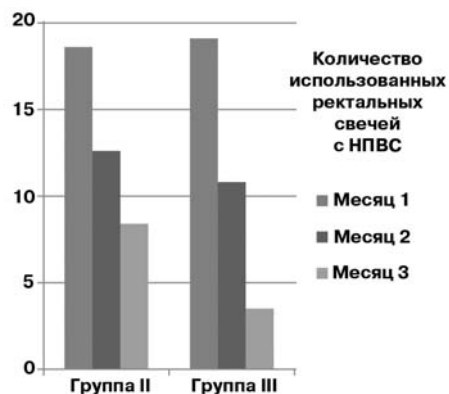


Рис. 2. Динамика использования ректальных свечей с диклофенаком 50 мг у обследованных пациенток

вого компонента с учетом его влияния на ЦНС. Безусловно, у пациенток с наличием противопоказаний к использованию КОК, фитокомплекс Вименс может являться реальной альтернативой в комплексном лечении ХТБ.

### Выводы

1. Использование комплексного фитопрепарата Вименс дополнительно к НПВС значительно уменьшало уровень бо-

ли по ВАШ, реактивную и личностную тревожность в тесте Спилбергер-Ханина и качество жизни по опроснику SF-36.

2. У пациенток с циклической ХТБ использование Вименс позволяло значительно уменьшить кратность и продолжительность применения НПВС.

3. Фитокапсулы Вименс могут быть рекомендованы к назначению у пациенток с ХТБ циклического характера, особенно, при наличии противопоказаний к использованию КОК.

### Лікування пацієнок з хронічним тазовим болем циклічного характеру I.V. Lakhno

Хронічний тазовий біль (ХТБ) – один з найбільш поширених клінічних синдромів, що супроводжує низку гінекологічних захворювань. Метою дослідження було вивчення ефективності лікування пацієнок з ХТБ циклічного характеру з використанням медикаментозного засобу Вименс. Усього було обстежено 86 пацієнок репродуктивного віку, 25 з яких були практично здоровими і склали I групу. До II групи було віднесено 30 жінок з ХТБ, які отримували КОК за переривчастою схемою і НПЗЗ у ректальних свічках при болю. У III групі 31 пацієнтці з ХТБ циклічного характеру призначали капсули Вименс по 1 щодня і НПЗЗ ректально за наявності больового синдрому. У всіх обстежених жінок вивчали вираженість болю, рівень реактивної та особистісної тривожності, а також якість життя. Проведене дослідження дозволяє вважати застосування комплексного фитопрепарату Вименс у пацієнок з циклічним ХТБ патогенетично обгрунтованим. Це підтверджувалося зниженням кількості використаних НПЗЗ в III групі на 3-у місяці лікування у 2,4 разу порівняно з групою II. Призначення препарату Вименс додатково до НПЗЗ значно зменшувало рівень болю за ВАШ, реактивну і особистісну тривожність у тесті Спилбергер-Ханина та якість життя за опитувальником SF-36.

**Ключові слова:** хронічний тазовий біль, лікування, Вименс.

### Treatment of patients with chronic cyclical pelvic pain I.V. Lakhno

Chronic pelvic pain (CPP) is one of the most common clinical syndromes that accompanies a number of gynecological diseases. The aim was to study the efficacy of treatment patients with cyclical CPP with the application of herbal medications Vimens. It was examined 86 patients of reproductive age and 25 from them were apparently healthy and made up the group I. Group II was assigned 30 women with CPP who received COCs on an intermittent schedule and NSAID rectal suppositories for pain. In group III 31 patients with CPP assigned to single capsule Vimens daily and rectal NSAIDs in the presence of pain. It was studied the severity of the pain, the level of reactive and personal anxiety, and quality of life in all surveyed women. The work has suggested a complex phytopreparation Vimens in patients with cyclical CPP pathogenetically substantiated. This was confirmed by a decrease in the amount of NSAIDs used in Group III at 3 months of treatment by 2.4 times compared to the group II. The appointment of Vimens additionally to NSAIDs has significantly reduced the level of pain on the VAS, reactive and personal anxiety in the test Spielberger-Khanin and quality of life with questionnaire SF-36.

**Key words:** chronic pelvic pain, treatment, Vimens.

### Сведения об авторе

**Лакно Игорь Викторович** – Кафедра акушерства, перинатологии и гинекологии Харьковской медицинской академии последиplomного образования 61000, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (095) 534-72-08. E-mail: igorlakhno@rambler.ru

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bolca S., Li J., Nikolic D. et al. Disposition of hop prenylflavonoids in human breast tissue // *Mol Nutr Food Res.* – 2010. – Vol. 54. – P. 284–294.
- Greiner T. Vitamins and minerals for women: recent programs and intervention trials // *Nutr Res Pract.* – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 3–10.
- Hajirahimkhan A., Simmler Ch., Yuan Y. et al. Evaluation of Estrogenic Activity of Licorice Species in Comparison with Hops Used in Botanicals for Menopausal Symptoms // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, No 7. – e67947.
- Imanshahidi M., Hosseinzadeh H. The pharmacological effects of *Salvia* species on the central nervous system // *Phytother Res.* – 2006. – Vol. 20, No 6. – P. 427–437.
- Kianbakht S., Abasi B., Perham M., Dabaghian H.F. Antihyperlipidemic effects of *Salvia officinalis* L. leaf extract in patients with hyperlipidemia: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial // *Phytother Res.* – 2011. – Vol. 25, No 12. – P. 1849–1853.
- Kianbakht S., Dabaghian F.H. Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming *Salvia officinalis* L. leaf extract: a randomized placebo. Controlled clinical trial // *Complement Ther Med.* – 2013. – Vol. 21, No 5. – P. 441–446.
- Koetter U., Biendl M. Hops (*Humulus lupulus*): A Review of its Historic and Medicinal Uses // *HerbalGram.* – 2010. – Vol. 87. – P. 44–57.
- Krause E., Yuan Y., Hajirahimkhan A. et al. Biological and chemical standardization of a hop (*Humulus lupulus*) botanical dietary supplement // *Biomed Chromatogr.* – 2014. – Vol. 28, No 6. – P. 729–734.
- Nevatte T., O'Brien P.M., Backstrom T. et al. ISPM consensus on the management of premenstrual disorders // *Arch Womens Ment Health.* – 2013. – Vol. 16, No 4. – P. 279–291.
- Park S.H., Sim Y.B., Kang Y.J. et al. Hop Extract Produces Antinociception by Acting on Opioid System in Mice // *Korean J Physiol Pharmacol.* – 2012. – Vol. 16, No 3. – P. 187–192.
- Rani A., Sharma A. The genus *Vitex*: A review // *Pharmacogn Rev.* – 2013. – Vol. 7, No 14. – P. 188–198.
- Roelens F., Heldring N., Dhooge W. et al. Subtle side-chain modifications of the hop phytoestrogen 8-prenylnarigenin result in distinct agonist/antagonist activity profiles for estrogen receptors alpha and beta // *J Med Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 7357–7365.
- Siedentopf F., Sillem M. Chronic pelvic pain in women // *Schmerz.* – 2014. – Vol. 28, No 3. – P. 300–304.
- Won H., Abbot J. Optimal management of chronic cyclical pelvic pain: an evidence-based and pragmatic approach // *Int J Womens Health.* – 2010. – Vol. 2. – P. 263–277.

Статья поступила в редакцию 14.07.2015



**Відмінне  
самопочуття  
щодня!**



## Віменс

*Покращення метаболічних процесів  
жіночої репродуктивної системи  
при порушенні менструального  
циклу, мастодинії,  
передменструальному синдромі*

- **СПРИЯЄ** зниженню гіперпролактинемії<sup>1</sup>
- **ВПЛИВАЄ** нормалізуючи на рівень гонадотропних і статевих гормонів<sup>1</sup>
- **ЗМЕНШУЄ** потовиділення<sup>2</sup>
- **ЧИНИТЬ** протизапальну і заспокійливу дію<sup>2</sup>
- **ЗАБЕЗПЕЧУЄ** рекомендовану добову дозу фолієвої кислоти<sup>3</sup>

**Активні інгредієнти:** 1 капсула містить: екстракт листя шавлії звичайної – 100 мг, екстракт шишок хмелю – 40 мг, екстракт плодів прутняка звичайного – 4 мг, фолієва кислота – 0,4 мг.

**Рекомендації щодо застосування:** з метою нормалізації та покращення метаболічних процесів жіночої репродуктивної системи при порушенні менструального циклу, мастодинії (масталгії), передменструальному синдромі.

**Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** вживати дорослим (жінкам) по 1 капсулі на добу незалежно від прийому їжі; запивати достатньою кількістю питної води. Тривалість застосування становить 3 місяці (без перерви під час менструації). При необхідності курс можна повторити.

**Протипоказання:** індивідуальна чутливість до компонентів, вагітність та період лактації, вітамін B12-дефіцитна анемія та злоякісні новоутворення молочної залози.

**Література:**

1. Татарчук Т.Ф., Исламова А.О./ Природа в сохранении репродуктивного здоровья женщины // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 6(14). – С. 38–48. ISSN 2309-4117 2. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М.Гродзінський. – К.: Видавництво «Українська Енциклопедія» ім. М.П.Бажана, 1992. – с. 544: іл. – ISBN 5-88500-055-7. 3. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Second edition. report of a joint FAO/WHO expert consultation, 2004; ISBN 92.4.154612.3  
**Виробник:** ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139, тел.: (044) 490-75-22, факс: (044) 495-75-17.

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація в тексті етикетування до Висновку ДСЄЕ і Додатках до ТУ добавки дієтичної «Віменс». Висновок ДСЄЕ № 05.03.02-04/12277 від 25.03.2015 р; ТУ У 10.8-00480862-002:2015 дійсний до 19.03.2020 р. Властивості дієтичної добавки зумовлені сукупністю властивостей її компонентів.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

**«Артеріум» Фармацевтична Корпорація**  
www.arterium.ua

Ближче до людей  
 **ARTERIUM**

# Алгоритм акушерских действий при истмико-цервикальной недостаточности

І.А. Жабченко, В.Ф. Олешко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

В статье представлены современные взгляды на проблему формирования истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) у беременных, ее роль в перинатальных потерях, а также освещены сопутствующие проблемы (дисбиоз влагалища, прогестероновая недостаточность). Предложен алгоритм диагностических и лечебно-профилактических действий врача при ИЦН, включающий патогенетически обоснованную двухэтапную санацию половых путей с использованием пробиотика, поддержку кислой Рн во влагалище, нормализацию уровня прогестерона с помощью препарата Лютеина, введение акушерского разгружающего pessaria или серкляж.

**Ключевые слова:** истмико-цервикальная недостаточность, беременность, дисбиоз влагалища, алгоритм действий, санация, пробиотик, микронизированный прогестерон.

Шейка матки (ШМ) во время беременности является уникальной структурой, созданной прежде всего для удержания плода в полости матки до его полной зрелости. Эту функцию ШМ может выполнять только при полной ее состоятельности, которая обеспечивается нормальной клеточной структурой, отсутствием активации микрофлоры влагалища и канала шейки матки (КШМ), генетически детерминированной способностью соединительной ткани, адекватными обменными и пролиферативными процессами в организме во время беременности.

ШМ является фиброзным органом, в котором содержится соединительной ткани (СТ), по данным различных авторов, составляет 75–80% [1–3]. Основными структурными компонентами СТ являются клеточные элементы (разновидности фибробластов, гистиоциты, лаброциты) и экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ), состоящий из коллагеновых и эластиновых волокон, а также из внеклеточных веществ (фибрилин, эластин, тенаксин, гликопротеины, протеогликаны). При ИЦН содержание СТ в ткани ШМ снижается до 40%, что приводит к раннему укорочению и размягчению ШМ, развитию ее функциональной несостоятельности [2]. Таким образом, есть все основания считать развитие истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) проявлением недифференцированной дисплазии СТ, в основе которой лежат нарушение синтеза коллагена, чрезмерная его деградация, образование патологических форм коллагена, нарушения структуры коллагеновых волокон и морфогенеза компонентов ЭЦМ, возникающие у пациентов с определенной генетической склонностью под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды [1, 2]. В строге ШМ во время беременности наблюдается деструкция коллагеновых волокон, образуются новые кровеносные сосуды, появляются новые клетки, похожие по морфологическим характеристикам на децидуальные; строма инфильтрируется лимфоцитами, лейкоцитами, моноцитами [4, 5].

Среди этиологических факторов невынашивания беременности большое значение имеет ИЦН как одна из главных причин прерывания беременности в сроке 16–28 нед. Следует отметить, что частота данной патологии в популяции бе-

ременных составляет, по данным разных авторов, 15–20%, а среди женщин с привычным невынашиванием – 18–37% [6–11]. Кроме случаев с явно выраженными клиническими признаками ИЦН и данных анамнеза с указанием на наличие привычного невынашивания, особенно в поздние сроки беременности, в настоящее время возросло количество беременных, которых можно отнести к группе риска по развитию данной патологии. Среди них – женщины с многоводием (на фоне хронического инфицирования), многоплодием (увеличение частоты успешного экстракорпорального оплодотворения с развитием многоплодной беременности), макросомией плода, врожденной недифференцированной дисплазией СТ (нарушение органической структуры шейки матки за счет патологии коллагена и, как следствие, снижение запирающей функции внутреннего зева) [1, 2, 4, 6, 7, 9].

С целью диагностики состояния ШМ во время беременности в контексте выявления ИЦН наиболее значимыми методами являются пальпаторная оценка состояния ШМ при вагинальном исследовании беременной (расположение ШМ, ее длина, консистенция, состояние наружного зева – наличие старых разрывов, степень его раскрытия) и ультразвуковая диагностика трансвагинальным доступом [8–10, 12]. В дополнение к указанной методике с целью ранней диагностики пациенток с высоким риском развития ИЦН правомочно применение *ультразвукового цервикального стрессового теста*: при трансвагинальном УЗИ рукой осуществляется умеренное надавливание на дно матки по ее оси в направлении влагалища в течение 15–30 с. *Положительным* считается тест при: уменьшении длины ШМ на 2 мм и более; расширении внутреннего зева ШМ до 5 мм и более (E.R. Guzman и соавторы).

Основными принципами профилактики ИЦН являются: восстановление целостности ШМ при ее травматизации сразу после родов, аборт, диагностических выскабливаний; коррекция выявленной ИЦН на этапе прегравидарной подготовки (иссечение и ушивание старых разрывов, использование дермальных филлеров на основе гиалуроновой кислоты, которая эффективно восполняет утраченный объем и повышает гидрофильность тканей); профилактика сексуально трансмиссивных инфекций; поддержка оптимального Рн половых путей; своевременное выявление факторов риска развития ИЦН и минимизация их влияния; прогестероновая поддержка беременности на фоне ИЦН [11, 14–18].

Начинать любые действия у беременных с патологией ШМ следует с определения особенностей микробиоценоза влагалища и КШМ, чувствительности найденных микробных агентов к антибиотикам и проведения адекватной санации согласно Приказа МЗ Украины № 906 от 27.12.2006 об утверждении клинического протокола по акушерской помощи «Перинатальные инфекции» [19]. Заболевания шейки матки инфекционного генеза у беременных этиопатогенетически связаны с микробиоценозом влагалища, Рн его содержимого. Кислая среда вагинального секрета (Рн=4,0–4,4) и колонизация влагалища и влагалищной части ШМ лактобактериями на 85–90% – это стержневые механизмы обеспе-

чения нормального биоценоза и благоприятного течения беременности. Именно поэтому лучшим и очень доступным методом контроля состояния функциональной защитной системы влагалища считается Рн-метрия с помощью специальных индикаторных полосок [15].

Беременность резко ограничивает количество разрешенных к использованию препаратов, особенно на ранних ее сроках. Однако хорошо известно, что моноинфекция встречается в современных условиях очень редко (8–27,5%, по данным разных авторов), поэтому возникает потребность в антимикробных препаратах, соответствующих таким требованиям: безвредность во время беременности; бактерицидное воздействие на широкий спектр возбудителей, одновременно уменьшающее количество лекарств, назначаемых беременной; минимальное всасывание с поверхности влагалища, что снижает аллергизацию организма беременной и обеспечивает безопасность для плода; высокая эффективность; удобство применения; доступность для пользователей. В целях дальнейшего восстановления биоценоза влагалища после санации половых путей беременным следует проводить заселение нормальной микрофлорой путем назначения специфических биологических препаратов. К таким препаратам относятся пробиотики – вещества, содержащие живые высушенные клетки молочнокислых бактерий. Наиболее эффективны культуры с высокой антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных микроорганизмов. Однако многие существующие пробиотики местного применения содержат лакто- и бифидобактерии кишечного происхождения, которые не способны эффективно приживаться во влагалище из-за низких адгезивных свойств по отношению к вагинальным эпителиоцитам. В результате этого лечение может привести к недолговременному клиническому эффекту. Поэтому патогенетически обоснованным является дифференцированное назначение на втором этапе санации пробиотиков специфического действия (отдельно для микрофлоры влагалища, кишечника, мочевых путей).

В случае применения пробиотиков у беременных с ИЦН удобно и патогенетически обосновано использование препарата, имеющего в своем составе пробиотические штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ и *Lactobacillus reuteri* RC-14™ в суммарном количестве не менее  $10^9$  живых бактерий (в пероральной форме); вагинальная форма содержит те же микроорганизмы, но уже в большей концентрации (в суммарном количестве не менее  $2 \times 10^9$  живых бактерий), фруктоолигосахариды (ФОС) и молочную кислоту. Активную жизнедеятельность лактобактерий поддерживают именно ФОС, выступая питательным субстратом для них. Молочная кислота снижает уровень рН влагалищного содержимого, тем самым угнетая рост и адгезию патогенных бактерий и способствуя восстановлению нормоценоза. Препарат способствует быстрому увеличению количества лактобактерий во влагалище, так как пробиотические штаммы *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ и *Lactobacillus reuteri* RC-14™ восстанавливают естественную кислую среду во влагалище (рН 3,8–4,5), продуцируют бактериоцины, перекись водорода, обладают антиграммотрицательной и антиграмположительной активностью, способны разрушать биопленки патогенных микроорганизмов.

Учитывая наличие определенной этапности в коррекции ИЦН (санация половых путей перед лечением – церкляж/введение пессария – санация и регенерация после церкляжа/введения пессария) на фоне обязательного применения различных форм препарата (сублингвальная, интравагинальная) микронизированного прогестерона Лютеина (Адамед, Польша), существенно упрощает задачу восстановления и поддержание нормального состава вагинального биотопа наличие двух форм препарата (пероральной и вагинальной). Это позволяет не прерывать курс терапии и чере-

довать их в зависимости от необходимости, аналогично формам микронизированного прогестерона.

Применение микронизированного прогестерона при ИЦН имеет принципиальное значение и обусловлено двумя основными причинами: необходимостью снижения тонуса матки при короткой ШМ и созданием благоприятных условий для формирования адекватного эпителиального слоя во влагалище за счет его утолщения и увеличения эластичности клеток промежуточного слоя, что создает необходимую среду для существования и размножения лактобактерий. Как уже было отмечено, возможность чередования по необходимости различных форм препарата позволяет не прерывать курс гормонотерапии на период санации и тем самым способствовать пролонгированию беременности. В нашей практике ведения беременных с ИЦН хорошо зарекомендовал себя препарат Лютеина (Адамед, Польша), выпускаемый в сублингвальной и вагинальной формах.

В дальнейшем с целью поддержания кислой среды во влагалище показано ежедневное использование увлажняющего средства для интимной гигиены на основе молочной кислоты, экстрактов календулы и ромашки аптечной. Средство обеспечивает противовоспалительное, антимикробное, успокаивающее действие, увлажняет и защищает слизистую оболочку, поддерживает кислую среду во влагалище.

Существующие методы лечения ИЦН направлены, как правило, на механическое усиление запирающей функции внутреннего зева ШМ и применяются уже на фоне выраженной клинической картины (раскрытие наружного и внутреннего зева, укорочение ШМ, клинические проявления угрозы прерывания беременности и т.д.). Известные инвазивные методы лечения ИЦН (наложение циркулярного шва на ШМ в различных модификациях) [20] требуют тщательной подготовки, госпитализации женщины в акушерско-гинекологический стационар, применения наркоза, являются психологически травмирующим фактором для беременной, что может, в свою очередь, усугубить течение угрожающего аборта на фоне ИЦН.

Получивший в последние годы широкое признание метод введения акушерского разгружающего пессария (АРП) является неинвазивным, не требует специальной подготовки и участия смежных специалистов (анестезиолога), наносит меньшую психологическую травму беременной. Одним из основных преимуществ данного метода является возможность его успешного применения на этапе доклинических проявлений ИЦН (по данным УЗИ, анамнеза, наличие приведенных выше факторов риска) и его профилактический эффект [21–23], а также возможность его применения в амбулаторных условиях. Механизм действия АРП сводится к следующему: уменьшение нагрузки на несостоятельную шейку вследствие смещения давления плодного яйца; частичное перераспределение внутриматочного давления на переднюю стенку матки вследствие вентрально-косого расположения пессария; физиологическая сакрализация ШМ благодаря фиксации в смещенном кзади центральном отверстии акушерского пессария; замыкание ШМ стенками центрального отверстия пессария; сохранение слизистой пробки, снижение половой активности позволяет уменьшить вероятность инфицирования; улучшение психоэмоционального состояния пациентки. Суммарное воздействие АРП приводит к замыканию ШМ, перераспределению давления плодного яйца, сакрализации шейки, лучшему формированию укороченной и частично открытой ШМ [22]. Введение АРП облегчается при использовании увлажняющего геля на основе молочной кислоты, что позволяет также поддерживать нормальный рН влагалища у беременных с ИЦН.

Подытоживая изложенную информацию, при выявлении ИЦН можно предложить следующий алгоритм.



## АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

- Диагностические действия (осмотр, пальпация ШМ, УЗД + цервикальный стрессовый тест, определение уровня Рн влагалища, концентрации прогестерона в крови, бактериологическое обследование).
- Двухэтапная санация половых путей с использованием патогенетически обоснованного местного антимикробного препарата (7–10 дней) и селективного пробиотика (вагинальные капсулы на основе штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GR-1™ и *Lactobacillus reuteri* RC-14™ 7 дней).
- Прогестероновая поддержка (микронизированный прогестерон Лютеина сублингвально 50–100 мг дважды в сутки).
- Введение акушерского пессария (с использованием увлажняющего геля на основе молочной кислоты) или серкляж.
- Длительная поддержка Рн влагалища (пероральные капсулы пробиотика до 1 мес; средство для ежедневной интимной гигиены на основе ромашки, календулы и молочной кислоты).
- Прогестероновая поддержка (микронизированный прогестерон Лютеина в вагинальной форме дважды в сутки по 50–150 мг).
- Периодический контроль эффективности (Рн влагалища, при необходимости – бактериоскопическое/бактериологическое обследование; УЗД).
- Удаление пессария в 37–38 нед с последующей санацией перед родами по тем же принципам.

## Акушерська тактика при істміко-цервікальній недостатності

I.A. Жабченко, В.Ф. Олешко

У статті представлено сучасні погляди на проблему формування істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) у вагітних, її роль у перинатальних втратах, а також висвітлені супутні проблеми (дисбіоз піхви, прогестеронова недостатність). Запропоновано алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних дій лікаря при ІЦН, що включає патогенетично обґрунтовану двоетапну санацію статевих шляхів з використанням пробиотика, підтримку кислоти Рн піхви, нормалізацію рівня прогестерону за допомогою препарату Лютеїна, введення акушерського розвантажувального пессарія або серкляж.

**Ключові слова:** істміко-цервікальна недостатність, вагітність, дисбіоз піхви, алгоритм дій, санація, пробиотик, мікронізований прогестерон.

## Obstetric tactics at isthmicocervical insufficiency

I.A. Zhabchenko, V.F. Oleshko

In the article modern looks are presented to the problem of forming of isthmicocervical insufficiency (ICI) for expectant mothers, her role in perinatal losses, and also concomitant problems (vaginal disbioses, progesterone insufficiency) are lighted up. The algorithm of diagnostic and medical and preventive actions of doctor offers at ICI including nosotropic reasonable twostage sanitation of genital tracts with the use of probiotic, support of sour Рn in a vagina, normalization of level of progesterone by means of preparation of Luteina, introduction of obstetric off-loading pessary or serclage.

**Key words:** isthmicocervical insufficiency, pregnancy, vaginal disbioses, algorithm of actions, sanitation, probiotic, progesterone.

## Сведения об авторах

**Жабченко Ирина Анатольевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: izhab@ukr.net

**Олешко Виктор Федорович** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Влияние неспецифического кольпита и цервицита на интеграцию вируса папилломы человека 16-го типа в геном у больных с фоновыми заболеваниями и предраком шейки матки / Якимова Т.П., Карташов С.М., Белодед О.А., Удербеева Г.Ж. // Здоровье женщины. – 2005. – № 2 (22). – С. 97–99. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
2. Куквенко Е.М., Саркисов С.Э. Возможности трансвагинального ультразвукового исследования и цервикогистероскопии в диагностике полипов цервикального канала // Ежеквартальный научно-практический журнал. – 2003. – № 1. – С. 41–46.
3. Патогенез, профилактика, диагностика і лікування фонових і передракових процесів шийки матки у вагітних / Суханова А.А.: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – К., 2010. – 35 с.
4. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка / М. Энкин, М. Кейрс, Д. Нейлсон и др. / Пер. с англ. под ред. А.В. Михайлова. – СПб.: Петрополис, 2003. – 480 с.
5. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки. – СПб.: Элбис-СПб, 2003. – 287 с.
6. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
7. Акушерство та гінекологія: У 4 т.: національний підручник / Кол. авт. за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. – Т. 1: Акушерство / В.М. Запорожана, В.К. Чайка, Л.Б. Маркін та ін.; за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. – К.: ВСВ «Медицина», 2013. – 1032 с.
8. Васеленко В.А., Гордиенко І.Ю. Істміко-цервікальна недостатність: все ще клініко-діагностична проблема? // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2005. – № 18. – С. 21–30.
9. Профилактика та лікування найближчих та віддалених наслідків пологових травм м'яких тканин родового каналу / Жабченко І.А., Бондаренко О.М., Коваленко Т.М., Букшицька Т.Д. // Здоровье женщины. – 2006. – № 2. – С. 95–98.
10. Романенко Т.Г., Мельничук І.П. Багатоплідна вагітність та істміко-цервікальна недостатність // Здоровье женщины. – 2014. – № 6 (92). – С. 33–40.
11. Цвігун М.В. Невиношування вагітності – один із наслідків перенесених оперативних втручань на шийці матки у жінок репродуктивного віку // Здоровье женщины. – 2014. – № 8 (94). – С. 44–46.
12. Коханевич Є.В., Суханова А.А. Алгоритм лікування вагітних з патологією шийки матки // Жіночий лікар. – 2010. – № 6 (32). – С. 16–18.
13. Мониторинг патологии шейки матки у беременных / Волошина Н.Н., Петрова О.Ю., Кузнецова Т.П. и др. // Здоровье женщины. – 2007. – № 2 (30). – С. 63–67.
14. Инструкция по применению акушерского разгружающего пессария для профилактики невынашивания беременности у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью / Занько С.Н., Дородейко В.Г., Журавлев А.Ю. – Витебск, 1999. – 15 с.
15. Предупреждение репродуктивных потерь: стратегия и тактика. Избранные материалы Образовательного семинара «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины». Информационный бюллетень / под ред. проф. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. – 24 с.
16. Применение неинвазивного метода профилактики и лечения истмико-цервикальной недостаточности / Жабченко І.А., Коломийцева А.Г., Скрипченко Н.Я., Букшицька Т.Д. // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского «Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения». – 2007. – Т. 143, Ч. III. – С. 76–79.
17. Туманова Л.Е., Коломиец О.В. Микроэкология влагалища и цервикального канала у беременных с патологией шейки матки // Здоровье женщины. – 2005. – № 2 (22). – С. 46–48.
18. Щербина М.О., Му'Авия Салем Насер Альмарат. Нові шляхи оптимізації ведення жінок з істміко-цервікальною недостатністю // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Поліграф плюс, 2014. – С. 315–317.
19. Наказ МОЗ України № 906 27.12.2006 Про затвердження протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції». – К., 2006.
20. Онисків Б.О., Бегеш Б.М., Шадріна В.С. Лікування істміко-цервікальної недостатності у жінок з невиношуванням вагітності // Невиношування вагітності (збірник наукових праць). – К., 1997. – С. 323–324.
21. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А., Нагорник В.Т. Дискуссионные вопросы патологического течения беременности и родов при дисплазии соединительной ткани (обзорная статья) // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Поліграф плюс, 2014. – С. 125–129.
22. Журавлев А.Ю., Занько С.Н. Исходы беременности при консервативной и хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности // Медико-социальные проблемы сім'ї. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 44–46.
23. Маркін Л.Б., Прокій У.Є. Функціональна істміко-цервікальна недостатність як прояв недиференційованої дисплазії сполучної тканини // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Поліграф плюс, 2014. – С. 2315–232.

Статья поступила в редакцию 09.07.2015



# Лютеїна

Мікронізований прогестерон

СУЧАСНІ ФОРМИ МІКРОНІЗОВАНОГО  
НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ

## ШВИДКІСТЬ ТА СИЛА ЕФЕКТУ МАЄ ЗНАЧЕННЯ!



Початок дії Лютеїни вже через  
**30 хвилин!**



Швидка та максимальна  
біодоступність обумовлена  
унікальністю форм Лютеїни!



- Швидкість настання ефекту вже за 30 хвилин при сублінгвальному застосуванні<sup>1</sup>
- Відсутність первинного проходження через печінку - висока біодоступність<sup>1</sup>
- Сприяє овуляції та підтримці вагітності<sup>2</sup>



**ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ № 30.** Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг. Показання: лікування порушень, пов'язаних з дефіцитом прогестерону, порушення менструального циклу, болісні менструації, ановуляторні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотечі, ендометріоз матки, безпліддя, звичні і загрозливі викидні, недостатність лютеїнової фази передменопаузального періоду, а також у гормональній замісній терапії та у програмах штучного запліднення. Побічні реакції: під час застосування Лютеїни, вагінальних таблеток, що містить прогестерон, ідентичний ендogenous гормону, побічні ефекти спостерігалися спорадично. В окремих випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації і уваги, відчуття страху, депресивні стани, головний біль та запаморочення (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, злоякісні пухлини молочних залоз. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/01/01.



**ТАБЛЕТКИ СУБЛІНГВАЛЬНІ № 30.** Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг. Показання: лікування ендogenous дефіциту прогестерону у формі порушень менструального циклу, вторинної аменореї, ановуляторних циклів, передменструального синдрому, функціональних маткових кровотеч, при штучному заплідненні, безплідді, пов'язаному з лютеїновою недостатністю, звичному невиношуванні та загрози мимовільного аборту при дефіциті прогестерону, недостатності жовтого тіла, вторинній аменореї, запобігання гіпертрофії ендометрія у жінок, які приймають естрогени (наприклад при гормональній замісній терапії). Побічні реакції: у поодиноких випадках відзначалися сонливість, порушення концентрації та інші (дивіться повну інструкцію). Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, період годування грудьми, підозрювана або підтверджена неоплазія грудей або статевих органів, невизначені кровотечі зі статевих шляхів. Реєстраційне посвідчення: UA/5244/02/01.



Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща.  
Паб'яницький фармацевтичний завод  
Польфа А.Т., Польща. Заявник: ТОВ «АДАМЕД»,  
Польща. Представництво в Україні:  
01015, м. Київ, вул. Редутна, 10  
Тел/факс: (044) 280-57-16, 280-57-84

1. Н.В. Хомяк, В.И. Мамчур. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности // Здоровье женщины. - 2014. - № 4(90).  
2. Інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна.

\*Повна інформація міститься в інструкції для медичного використання препарату. Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.

# Феміnum Інтима

ШВИДКЕ ТА КОМФОРТНЕ ВІДНОВЛЕННЯ  
ФІЗІОЛОГІЧНОГО СЕРЕДОВИЩА pH І НОРМАЛІЗАЦІЯ  
ЛАКТОФЛОРИ ПІХВИ



## L-АСКОРБІНОВА КИСЛОТА 25 МГ.

Оптимальна доза для швидкого відновлення та підтримки фізіологічного pH піхви



## ІНУЛІН 80 МГ. Сприяє розвитку лактофлори піхви



## ТОКОФЕРОЛ (ВІТАМІН Е) 10 МГ. ГІАЛУРОНОВА КИСЛОТА 5 МГ.

Додаткове зволоження слизової. Захист від мікротравм

## ОПИС ДІЇ:

- відновлює та підтримує фізіологічний pH піхви;
- обмежує розвиток патогенних мікроорганізмів;
- підтримує нормальну мікрофлору;
- зменшує виділення з піхви та неприємний запах;
- ліквідує дискомфорт, сухість та свербіж слизової оболонки піхви

## ПОКАЗАННЯ:

- Бактеріальний вагіноз
- Під час та після застосування антибіотиків
- Період менопаузи
- Для полегшення симптомів сухості слизової піхви та дискомфорту



**ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ. Склад:** L-аскорбінова кислота 25,77 мг (еквівалентно 25 мг аскорбінова кислота), вітамін Е 10,42 мг (еквівалентно 10 мг вітаміну Е), інулін 80 мг, гіалуронова кислота 5 мг. Інші складові компоненти: лактоза, магнію стеарат.

**Порядок застосування виробу:** тільки для вагінального застосування. Перед застосуванням ретельно вимити руки.

**Допоміжне лікування бактеріального вагінозу:** застосовувати 1 вагінальну таблетку один раз на день (на ніч) впродовж 7-10 днів. Таблетку необхідно помістити глибоко у піхву. **Профілактика:** Застосовувати 1 вагінальну таблетку два рази на тиждень. Таблетку необхідно помістити глибоко у піхву. Можливі побічні реакції: рідко може з'явитися відчуття печіння піхви. Реєстраційне посвідчення: 13745/2014. Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.



# Стратегії впливу на вагінальний біоценоз у жінок груп ризику

О.М. Гопчук, О.В. Морозова

З турботою про Жінку, №5 (62) липень 2015

Нормальна мікрофлора людини – сукупність мікробіоценозів, що займають численні екологічні ніші на шкірі та слизових оболонках у місцях контакту організму людини з навколишнім середовищем.

Мікробіоценоз є досить чутливим індикатором, що реагує кількісними та якісними змінами на будь-які порушення зовнішнього та внутрішнього середовища [1]. Зміна чисельності того чи іншого виду мікроорганізмів у біотопі або поява не властивих для даного місця проживання бактерій є сигналом про адаптивні або незворотні зміни у відповідній ланці мікроекологічної системи [2].

Учення про вагінальний біоценоз у даний час перебуває у центрі уваги багатьох науковців та лікарів. Функціонування та злагоджена взаємодія усіх ланок мікроекосистеми забезпечується діяльністю імунної та ендокринної систем, відображає їхній функціональний стан і залежить від чинників як внутрішнього, так і зовнішнього середовища. Порушення в одній з цих ланок незмінно спричиняє порушення мікроекології піхви, які у подальшому можуть призвести до розвитку запальних процесів генітального тракту [1, 3].

За даними низки авторів, у 83% пацієнток з порушеннями мікробіоценозу урогенітального тракту, є харчові, медикаментозні та змішані алергійні реакції, що свідчать про ослаблення деяких адаптивних механізмів і напруженість в імунній системі [2, 3].

У 50–55% жінок, що страждають на бактеріальний вагіноз, діагностують дисбактеріоз кишечника, що свідчать про єдиний дисбіотичний процес в організмі з домінуючим проявом у генітальній або травній системі [4].

На сьогодні встановлено, що бактеріальний вагіноз є не лише причиною неприємних виділень, а й фактором ризику, а іноді однією з причин виникнення важкої патології жіночих статевих органів і ускладнень вагітності та пологів [3, 5].

Біоценоз піхви є мікроекосистемою, особливості якої визначаються не лише вагінальною мікрофлорою, а й анатомічною будовою, гістологічною структурою слизової оболонки, біологічними властивостями вагінальної рідини. Відомо, що слизова оболонка піхви вкрита багатопшаровим плоским незроговілим епітелієм без залоз, що складається з декількох шарів клітин: базальних, парабазальних, проміжних і поверхневих. При цитолізі поверхневих клітин з цитоплазми вивільняється глікоген, який стає живильним субстратом для забезпечення енергетичних і пластичних процесів нормальної мікрофлори піхви [5].

У разі порушення захисних механізмів патогенні або умовно-патогенні мікроорганізми транзиторної або факультативної флори прикріплюються до клітин вагінального епітелію (адгезія) з подальшим розмноженням і пошкодженням тканин, наслідком чого є розвиток запального процесу [4].

Основними представниками облігатної мікрофлори піхви жінок репродуктивного віку є лактобактерії, що відіграють провідну роль у підтримці нормального біоценозу піхви за рахунок високої конкуренції та антагонізму до більшості патогенних і умовно-патогенних бактерій. Лактобактерії метаболізують глікоген у глюкозу, а зрештою – у молочну кислоту, яка підтримує кислу реакцію вагінального

вмісту (рН 3,8–4,4), необхідну для зростання самих лактобактерій. [1]. Таким чином, ацидофільна мікрофлора є природним мікроекологічним бар'єром на шляху проникнення екзогенних мікроорганізмів до внутрішніх статевих органів.

**Захисні властивості ендогенної мікрофлори піхви реалізуються за допомогою наступних механізмів:**

- блокування рецепторів адгезії для сторонніх мікроорганізмів;
- конкуренція з екзогенною інфекцією за харчові субстанції;
- стимуляція рухливості епітелію інтравагінального слизового шару і процесу його поновлення на поверхні клітин;
- продукція коротколанцюгових жирних кислот, перекисів і бактеріоцидів;
- індукція імунної відповіді на патогенні мікроорганізми;
- продукція стимуляторів імунотенезу і активаторів фагоцитарної і ферментативної активності.

Супутня мікрофлора представлена в основному аеробними, факультативно-анаеробними і суворо-анаеробними мікроорганізмами. При культуральному дослідженні у піхві здорової жінки репродуктивного віку можна виявити понад 30 видів мікроорганізмів [6].

Результати дослідження свідчать, що до складу нормальної мікрофлори піхви також можуть входити стафілококи, мікоплазми, коринібактерії, стрептококи, пептострептококи, гарднерела, бактероїди, ентерококи, ентеробактерії, вейлонелли і біфідобактерії, а також дріжджові гриби роду *Candida*. Сумарна питома вага цих мікроорганізмів не повинна перевищувати 5–8% [4, 5].

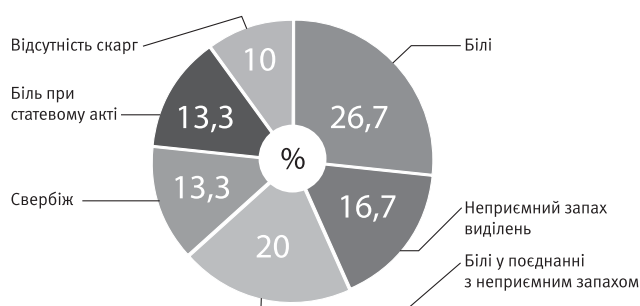
Протягом усього життя в епітелії статевих шляхів відбуваються зміни, зумовлені особливостями ендокринної активності яєчників, матковими циклами, а також вагітністю. Найбільша товщина вагінального епітелію відзначається при максимальному рівні естрогенів – у жінок репродуктивного віку в середині менструального циклу. При цьому в цитоплазмі клітин міститься велика кількість глікогену [7].

Для оцінювання стану мікрофлори піхви Е.Ф. Кіра [7] розробив класифікацію вагінального біоценозу, у якій представлена мікроскопічна характеристика 4 типів біоценозу піхви відповідно до основних нозологічних форм:

**1. Нормоценоз**, що характеризується домінуванням лактобактерій, відсутністю грамнегативної мікрофлори, спор і міцелію дріжджоподібних грибів, наявністю поодиноких лейкоцитів і «чистих» епітеліальних клітин. Подібна картина відображає типовий стан нормального біотопу піхви.

**2. Проміжний тип** – помірна або знижена кількість лактобактерій, наявність грамположитивних коків, грамнегативних паличок. Виявляються лейкоцити, моноцити, макрофаги, епітеліальні клітини. Є пороговим типом, часто спостерігається у здорових жінок, рідко супроводжується скаргами та клінічними проявами.

**3. Дисбіоз піхви**, що виражається у незначній кількості або повній відсутності лактобактерій, рясній поліморфній грамнегативній і грамположитивній паличкової та кокової мікрофлорі, у наявності «ключових клітин». Кількість лейкоцитів варіабельна, відзначається відсутність або незавершеність фагоцитозу. Відповідає мікробіологічній картині бактеріального вагінозу.



**Графік 1. Структура скарг жінок, хворих на бактеріальний вагіноз**

**4. Вагініт (запальний тип мазка)** – полімікробна картина мазка з великою кількістю лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин, відзначається виражений фагоцитоз.

Зниження концентрації лактобацил відбувається при використанні внутрішньоматкових контрацептивів, антибіотиків, антисептиків, при неадекватному харчуванні, після хірургічних втручань, при «гормональному стресі», пов'язаному з абортom, за наявності пухлинних процесів та ін. [8]. Необхідність застосування загальної чи місцевої антибактеріальної терапії для елімінації одного інфекту призводить до поглиблення дисбіозу і зростання кількості інших збудників.

Установлено, що в ході вагітності збільшується частота виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів, за даними авторів, патогенна та умовно-патогенна флора до кінця вагітності складає до 51,4%, а частота порушень мікробіоценозу пологових шляхів у жінок групи ризику акушерської патології під час вагітності становить у середньому 40–65%, отже, максимально високий ризик розвитку інфекційно-запальних ускладнень у жінок під час пологів і у післяпологовий період спостерігається у вагітних з порушеннями вагінального мікробіоценозу [9].

У даний час пропонується багато методів для корекції вагінальної мікрофлори. Незважаючи на численні схеми і підходи, пошуки ефективного методу лікування ведуть і до цього дня.

Лікування бактеріальних вагінозів антибактеріальними препаратами дозволяє швидко усунути симптоми. Однак дисмікробіоценоз піхви посилюється, антибактеріальна терапія веде до зниження колонізаційної резистентності вагінального біотопу та чутливості до антибіотиків, одночасно відбувається пригнічення пулу лактобацил, що веде до потенціювання загальних процесів дисбактеріозу (рецидиву) та підтримує лужне середовище. Лужне середовище пригнічує ріст лактобактерій, у результаті формується накопичення штамів, що не продукують пероксиди. При застосуванні антимікробних препаратів відсутнє відновлення кисло-середовища піхви – найбільш важливого фактора протиінфекційного захисту.

Відновлення адекватного стану мікроекології статевих шляхів базується на створенні оптимального рН для домінуючого впливу нормальних представників даного біотопу. Тому патогенетичний спосіб терапії запальних станів статевих органів повинен базуватися на забезпеченні нормального росту лактобацил. Переважання природних бактеріальних протекторних агентів не лише призведе до відновлення колонізаційної резистентності вагінального біотопу, але і дозволить знизити частоту рецидивів порушень мікробіоценозу піхви.

Ми ставили собі запитання, чи логічно застосовувати пробіотики при бактеріальному вагінозі без створення оптимального середовища у піхві? Чи може лактофлора піхви відновитися сама за сприятливих умов?

**Мета дослідження:** вивчення ефективності нової схеми лікування, яка спрямована на відновлення нормального вагінального біоценозу у порівнянні з традиційною антибактеріальною монотерапією у пацієток із бактеріальним вагінозом.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-лабораторне обстеження 60 невагітних жінок репродуктивного віку, що перебували у гінекологічному стаціонарі, у яких в процесі обстеження було виявлено бактеріальний вагіноз (БВ).

Серед усіх хворих переважав рецидивний перебіг захворювання. Мінімальна частота рецидивів – 3–4 рази на рік.

При БВ зустрічались такі скарги (графік 1): на виділення (16 жінок), неприємний запах виділень (10 жінок), білі у поєднанні із неприємним запахом (12 жінок), рідше хворі відзначали наявність свербіж (8 жінок), больові відчуття при статевому акті (8 жінок). Відсутність будь-яких скарг за наявності достовірних критеріїв БВ поза вагітністю спостерігали у 6 жінок.

Залежно від обраної терапії пацієток було розділено на 3 групи.

До першої групи ввійшли 20 жінок, для яких ми обрали двокомпонентне лікування, яке включало інтравагінальне застосування антибіотиків із наступним інтравагінальним використанням інноваційного препарату Феміnum Інтима.

Друга група (20 жінок) отримувала комбіновану терапію, яка, окрім антибактеріальних препаратів, включала інтравагінальний препарат Феміnum Інтима та системний пробіотик Лактостар Плюс.

Третя (порівняльна) група включала 20 жінок, яким проводили стандартну антибактеріальну терапію БВ.

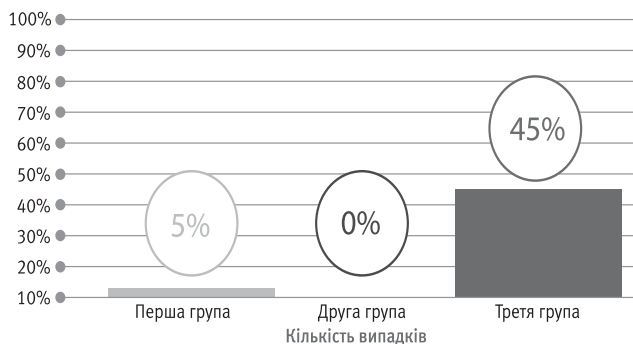
У ході проведення дослідження у всіх жінок було виключено генітальні інфекції з екстравагінальною локалізацією первинного вогнища запалення. Контингент обстежених жінок за віком, даними загальною та акушерсько-гінекологічного анамнезу сильно не відрізнявся. Порівняння проводили, керуючись принципами відбору пацієток з однаковими нозологіями та соматичним фоном.

У якості діагностичних критеріїв БВ враховували характер виділень, оцінку рівня рН вагінального вмісту, амінотест із 10% розчином КОН і мікроскопію нативного та зафарбованого за Грамом мазка з піхви. Відповідно до сучасних уявлень про клінічну діагностику БВ, першочергове значення мала мікроскопія піхвових виділень, інші тести розглядалися як орієнтовні.

У якості антибактеріальної терапії застосовували локальні форми кліндаміцину у формі 2% вагінального крему. Одночасно з антибактеріальною терапією проводили профілактику вагінального кандидозу. При підтвердженні ефективності дії антибактеріального препарату у якості другого етапу терапії всім пацієткам першої групи призначали Феміnum Інтима (по 1 вагінальній таблетці, яка містить 25 мг L-аскорбінової кислоти, 80 мг інуліну, 10 мг токоферолу та 5 мг гіалуронової кислоти, 1 раз на ніч, протягом 7 діб). Аскорбінова кислота у невисокій дозі 25 мг комфортно, без подразнення слизової оболонки відновлює рН піхви, чим створює умови для росту своєї лактофлори або готує середовище для насадження лактофлори ззовні. Інунлін виконує роль пребіотика, спричинює ріст лактобактерій.

Жінки другої групи на другому етапі отримували комбінацію із інтравагінального препарату Феміnum Інтима та перорального пробіотика Лактостар Плюс (1 капсула, яка містить *Lactobacillus rhamnosus* 2,0×10<sup>9</sup> КУО та *Bifidobacterium lactis* 2,0×10<sup>9</sup> КУО, ввечері перед їдою, протягом 7 діб).

Відзначено, що у низці спостережень після антибактеріальної терапії БВ розвивався генітальний кандидоз, що



**Графік 2. Генітальний кандидоз, що виник на фоні антибактеріальної терапії**

меншою мірою було відзначено у першій групі (із застосуванням Феміnum Інтима) та зовсім не встановлено в групі, яка додатково отримувала пробіотик Лактостар Плюс (графік 2).

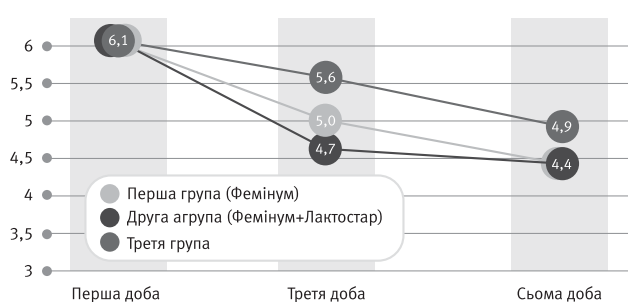
Феміnum Інтима ефективно відновлює кисле середовище у піхві протягом першої доби застосування (графік 3).

Феміnum Інтима швидко нормалізує рН піхви та сприяє знищенню патогенних бактерій, які не можуть розмножуватися при низькому рН. Це призводить до потенціювання росту пулу лактобацил, які складають нормальний вагінальний біоценоз. Швидкому відновленню природної флори піхви сприяє пробіотик Лактостар Плюс, що містить лактобацили та біфідобактерії.

Клінічна та мікробіологічна ефективність лікування БВ у першій групі була зареєстрована у 95% пацієток, у другій групі – у 100%, в третій групі – у 85% жінок. При цьому клінічна ефективність (регресія скарг та нормалізація об'єктивних даних) у середньому відповідала 3,4 доби в першій групі, 2,8 доби – у другій групі та 4,1 доби – у третій групі.

Пацієнтки знаходяться під спостереженням для контролю можливих рецидивів та змін стану мікроценозу піхви.

Отже результати дослідження дозволяють відзначити, що Феміnum Інтима ефективно та швидко відновлює вагінальне середовище, а пробіотик Лактостар Плюс сприяє усу-



**Графік 3. Динаміка зміни рН піхви на фоні терапії**

ненню системного дисбіозу і швидкому поверненню нормальної інтравагінальної флори.

На сьогодні Феміnum Інтима є базовим препаратом для терапії порушень мікробіоценозу статевих шляхів, що може бути використане як у монотерапії, так у якості місцевої бази разом із засобами системного впливу.

Лікарська форма препарату має пролонгований механізм вивільнення активного агента, що забезпечує пролонговану дію препарату протягом доби. Застосування Феміnum Інтима сприяє швидкому відновленню колонізації і підтримці життєдіяльності лактобактерій піхви, супутні компоненти препарату сприяють усуненню сухості та дискомфорту у пацієток при запальних станах піхви.

Системний пробіотик Лактостар Плюс створює додатковий ефект у відновленні нормального біоценозу та імунного механізму забезпечення колонізаційної резистентності слизових оболонок організму.

У результаті застосування Феміnum Інтима для корекції порушень мікроценозу піхви значно знижується частота асоційованих із дисбіотичними порушеннями гінекологічних захворювань.

Використання Феміnum Інтима для лікування БВ в якості другого етапу терапії дозволяє досягти високої клінічної та мікробіологічної ефективності лікування, забезпечує добрий комплаєнс та усунення рецидивів.



# Клініко-діагностичні можливості своєчасного виявлення вульварних інтраепітеліальних неоплазій на сучасному етапі (огляд)

**Т.Є. Ткачук**

Волинський обласний онкологічний диспансер, м. Луцьк

Візуальна локалізація надає всі можливості для своєчасної діагностики, але стан виявлення передпухлинних та злоякісних захворювань жіночих зовнішніх статевих органів залишається незадовільним. Проведено аналітичний огляд вітчизняної та зарубіжної літератури стосовно класифікації та методів виявлення вульварних інтраепітеліальних неоплазій на сучасному етапі. Наведені дані послідовності та діагностичної достовірності методів обстеження. Доведена доцільність застосування апробованої скринінг-програми для своєчасного виявлення передпухлинної патології вульви.

**Ключові слова:** вульва, діагностика, дисплазія вульви, класифікація, вульварна інтраепітеліальна неоплазія.

Стан діагностики передпухлинних та злоякісних захворювань жіночих зовнішніх статевих органів залишається незадовільним. Візуальна локалізація надає всі можливості своєчасної діагностики, але надзвичайно рідко на диспансерному обліку в лікувально-профілактичних закладах перебувають пацієнтки з дисплазіями вульви, в той самий час злоякісні пухлини цієї локалізації у 75–80% виявляються у запізнілих III–IV стадіях, коли провести радикальне лікування важко, а в разі численної супутньої патології іноді неможливо. Отже, своєчасна діагностика – виявлення хвороби на етапі перебігу фонові та передпухлинної патології вважається найбільш ефективним засобом попередження розвитку злоякісних пухлин вульви.

Вульварні інтраепітеліальні неоплазії (VIN I, VIN II, VIN III) – передракове захворювання вульви – етап канцерогенезу від фонових захворювань (доброякісні епітеліальні захворювання шкіри та слизової оболонки вульви) до передмікро- а за відсутності адекватного лікування, інвазивного раку жіночих зовнішніх статевих органів. За останні п'ятдесят років кількість діагностованого внутрішньоепітеліального раку вульви (VIN), особливо у молодих жінок віком 40–50 років удвічі збільшилася [20–22, 24]. VIN не мають специфічної клінічної картини, маскуються доброякісними захворюваннями вульви, що утруднює своєчасну діагностику, а відсутність стандартизованої класифікації веде до того, що одну й ту саму патологію називають по-різному не тільки в різних країнах, не тільки у різних лікувальних закладах, але й у різних кабінетах одного лікувального закладу.

Протягом останнього століття до впровадження пропонували численні класифікації захворювань вульви, які на даний час так і неуніфіковані, що значно ускладнює порівняння як діагностованої, так і пролікованої патології вульви.

Особливу групу в структурі гінекологічної патології посідають непухлинні захворювання вульви, які раніше називали хронічними дистрофічними захворюваннями. Тривалий час їх відносили до передракових процесів, на даний час ці захворювання вважають доброякісними, проте ризик їхньої малигнізації становить від 10% до 35%. Раніше подібні

зміни називали «крауроз» і «лейкоплакія», згодом їх виділили в групу «вульварна дистрофія», нозологічними формами якої є склеротичний лишай (lichen sclerosus) і плоскоклітинна гіперплазія (squamous cell hyperplasia) [19].

Тривалий час застосовували клініко-морфологічну класифікацію захворювань вульви, запропоновану Я.В. Бохманом (1989) [5]:

- I. Фонові процеси:
  - склеротичний лишай;
  - гіперпластична дистрофія:
    - а) без атипії;
    - б) з атипією;
    - змішана дистрофія (поєднання гіперпластичної дистрофії зі склеротичним лишаєм);
    - кондиломи;
    - невус.
- II. Дисплазії:
  - слабка;
  - помірна;
  - тяжка.
- III. Передінвазивна карцинома (Ca in situ):
  - розвивається на фоні дистрофії, хвороби Боуена, еритроплакії Кейра.
- IV. Мікроінвазивний рак (інвазія до 5 мм).
- V. Хвороба Педжета вульви:
  - передінвазивна форма;
  - інвазивна форма.
- VI. Інвазивний рак:
  - плоскоклітинний (зроговілий або незроговілий);
  - аденокарцинома;
  - базальноклітинний;
  - низькодиференційований.
- VII. Неепітеліальні злоякісні пухлини:
  - злоякісна меланома;
  - саркома.

У 1989 р. Комітет по термінологіям ISSVD при ВООЗ прийняв наступну класифікацію патології вульви:

- I. Доброякісні епітеліальні захворювання шкіри та слизової оболонки:
  - склеротичний лишай (раніше атрофічна дистрофія без атипії);
  - плоскоклітинна гіперплазія – інакше не визначена (раніше гіперпластична дистрофія без атипії);
  - інші дерматози.
- II. Змішані доброякісні та злоякісні епітеліальні захворювання:
  1. Плоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія (раніше – дистрофія з атипією):
    - VIN I (слабка дисплазія);
    - VIN II (помірна дисплазія);
    - VIN III (тяжка дисплазія або мікроінвазивна карцинома).
  2. Неплоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія.

Порівняння систем класифікації VIN

ISSVD, 1986	ISSVD, 2004
VIN I	Плоска кондилома або наслідки впливу ВПЛ
VIN II, III	VIN, звичайний тип VIN, бородавчастий тип VIN, базалоїдний тип VIN, змішана (бородавчастий / базалоїдний тип)
Високодиференційована VIN	VIN, високодиференційований тип

3. Хвороба Педжета.

III. Неінвазивна меланома.

IV. Інвазивні пухлини.

Завдяки співробітництву Міжнародного товариства з вивчення хвороб вульви і вагіни (ISSVD) та Міжнародного товариства з гінекологічної патології (ISGP) у 1993 році була розроблена, рекомендована до використання та в даний час широко застосовується практичними лікарями та науковцями нова класифікація патології вульви, яка ґрунтується на патоморфологічних змінах тканин зовнішніх жіночих статевих органів:

I. Доброякісні ураження вульви:

– склеротичний лишай;

– плоскоклітинна гіперплазія (раніше гіперпластична дистрофія);

– інші дерматози.

II. Вульварна інтраепітеліальна неоплазія (VIN).

1. Плоскоклітинна вульварна інтраепітеліальна неоплазія:

– VIN I – слабка дисплазія вульви;

– VIN II – помірна дисплазія вульви;

– VIN III – тяжка дисплазія вульви і *in situ*.

2. Неплоскоклітинна VIN:

– хвороба Педжета;

– меланома *in situ*.

III. Інвазивний рак.

Важливо зауважити, що класифікація VIN ґрунтується на морфологічних критеріях. Склеротичний лишай і гіперплазія можуть поєднуватися один з одним, тоді це поєднання буде класифікуватися як змішана дистрофія. Поєднання плоскоклітинної гіперплазії і VIN буде класифікуватися як гіперпластична дистрофія з атипією. Таке поєднання часто діагностують як дисплазію різного ступеня вираженості (VIN) [13, 14].

У 2005 р. F. Medeiros зі співавторами запропонована класифікація, що спирається на принципи систематизації Bethesda (2001):

I. Високодиференційовані VIN (Low-grade VILs).

II. Низькодиференційовані VIN (High-grade VILs) [24].

Порівняння підходів до класифікації VIN схематично зображено у таблиці [25, 26].

Застосування єдиної класифікації дозволить визначити одноставний підхід до лікування виявленої патології вульви та порівняти результати діагностики та лікування.

Клінічні симптоми при VIN залежать від фонові патології вульви, тривалості перебігу захворювання, ступеня поширеності та вираженості патологічного процесу, зокрема, приєднання мікотичної, трихомонадної, хламідійної, гарднерельозної та вірусної інфекції, наявності супутньої патології, а також від методів попереднього лікування [13, 18].

Основним симптомом захворювання є свербіж різної інтенсивності, що виникає та посилюється переважно у вечірній та нічний час, при фізичному навантаженні і перегріванні та триває роками. Свербіж часто поєднується з диспаревнією, вульводінією, дизурією, відчуттям печіння та

болію при сечовипусканні, порушенням акту дефекації, порушенням сну, депресією, подразливістю, зниженням працездатності [4, 12, 15, 16, 28]. Це підтверджено і власними дослідженнями – лише 5% хворих не мали ніяких скарг. Решту турбували: свербіж (88,1%), печіння, біль, поколювання, оніміння в ділянці зовнішніх статевих органів (33,8%), при звужуванні входу у вагіну і сечівник – порушення статевого життя та сечовипускання, а в разі поширення патологічного процесу на анус – порушення дефекації.

Алгоритм діагностичних заходів включає: вивчення анамнезу, скарг, об'єктивне гінекологічне і бактеріоскопічне дослідження, вивчення неврологічного та гормонального статусу, ендоскопічного (вульвоскопія), цитологічного та гістологічного обстеження.

Об'єктивне гінекологічне дослідження включає огляд зовнішніх статевих органів, вагіни, вагінальної частини шийки матки, а також бімануальне вагінальне та ректовагінальне дослідження. Оглядається та описується волоссяний покрив: розподіл та ступінь (алопеція, ознаки вірилізації), якість та стан (колір, ламкість волосся у разі тертя), востання; колір шкіри: порушення пігментації, наявність/відсутність ознак запалення; структура шкіри: зміни товщини (ліхенізація, атрофія); поверхня шкіри: цілісність, екскоріації, ерозії; пальпація: чутливість, наявність утворів [27].

Симптоми склеротичного лишая маніфестують у вигляді білястих плям, зазвичай розташовуються симетрично, часто утворюючи на ранніх етапах «крауротичний трикутник» у верхній третині вульви, асиметрії малих статевих губ, тріщин по середній лінії промежини і в складках шкіри. Можливі везикулярні висипання та ерозії, набряк крайньої плоти клітора, телеангіктазії та петехії на статевих губах. З розвитком захворювання відбувається витончення і ущільнення тканин, спостерігається характерна білуватість шкіри та слизових оболонках малих і великих статевих губ, клітора. У подальшому процес поширюється на всю вульву, періанальну ділянку і внутрішню поверхню стегон. У разі вираженості процесу клітор і малі статеві губи не визначаються, вхід у піхву різко звужується, зменшується діаметр зовнішнього отвору сечівника [1, 18].

При плоскоклітинній гіперплазії спостерігається потовщення епітелію, який набуває білого забарвлення, поверхня його нерівна, проте процеси зморщування та склерозу відсутні. Основними ділянками ураження є великі статеві губи, клітор, складки між великими і малими статевими губами та пристінок входу в піхву. Проте в клінічній практиці до 80–90% випадків практичний лікар має справу зі змішаними формами доброякісних уражень вульви, на тлі яких виникає та прогресує VIN.

Вульвоскопія (проста та розширена) – важливий метод діагностики, виконується у незатемненому приміщенні за допомогою кольпоскопа із застосуванням 3% розчину оцтової кислоти та 2% розчину Люголя (проба Шиллера). Оцтова кислота коагулює слиз, спричиняє набряк структур епітелію, ослаблює кровопостачання, що сприяє диференціації вульвоскопічних аспектів тканин. Застосування проби Шиллера дозволяє виділити ділянки, позбавлені нормального плоского епітелію, бідні на глікоген.

Розрізняють чотири групи картин при вульвоскопії: 1. Нормальна слизова оболонка вульви. 2. Доброякісні гіпертрофічні, атрофічні та запальні зміни епітелію вульви (вульвіт, справжня ерозія, кондиломи). 3. Атиповий епітелій (лейкоплакія, основа лейкоплакії, поля). 4. Ранній рак. При вульвоскопії у пацієнок з даною категорією захворювань відзначається наявність білих плям з відсутністю судин. Проблема Шиллера негативна у зв'язку зі значним зниженням вмісту глікогену в тканинах. Контурну та розливу форми гіперплазії діагностують за допомогою анілінових барвників [1, 2].

Для VIN характерний мономорфізм вульвоскопічних тестів – незначно відрізняються за формою та розмірами судинні й епітеліальні комплекси, які мають однаковий колір та рівень розташування. Атиповий епітелій вульвоскопічно виявляють при VIN, за якої добре помітні гіперплазія, проліферація, порушення диференціації, дозрівання та відшарування епітеліальних клітин. Проста лейкоплакія виглядає як білі, жовтуваті або сірі плями різної форми з перламутровим блиском, чіткими або стергими краями на рівні шкірно-слизових покривів зовнішніх статевих органів. Поля дисплазії мають вигляд багатокутників неправильної форми, розділених червоними пересіченими межами. Папілярна зона дисплазії при розширеній вульвоскопії виглядає як темно-червоні цятки на обмеженому блідо-рожевому тлі.

ознаками початкової малігнізації є поліморфізм судинних та епітеліальних структур, форма й висота епітеліальних комплексів, біло-сірий, жовтуватий колір та склоподібна прозорість тканин.

Вульвоскопію використовують для прицільного взяття матеріалу для цитологічного дослідження за допомогою скарифікації після попереднього видалення зроговілих поверхневих скупчень клітин та взяття біопсії для морфологічного дослідження [4, 18, 24].

З метою оптимізації цитологічної діагностики передпухлинних станів та ранніх форм раку вульви здійснюють примусову ексфоціацію клітин поверхневого шару сквамозного епітелію і отримують неушкоджені клітини з глибоких шарів епітелію шкірно-слизових покривів вульви, що підвищує ефективність методу на 49,5% у порівнянні з рутинними способами взяття матеріалу для цитологічного дослідження, а діагностична достовірність методу сягає 89,4% [17].

Найбільш достовірним та інформативним методом діагностики на різних етапах перебігу як фонової та передракової патології вульви є морфологічне дослідження шляхом біопсії при: складностах у встановленні клінічного діагнозу, наявності везикулярних уражень вульви шляхом роздільної пункційної біопсії, запальних ураженнях вульви, що не дають очікуваної відповіді на протизапальну терапію з метою виключення неоплазії, персистивних ураженнях ерозивного характеру [27].

Склеротичному лишая вульви притаманна характерна гістологічна картина, що залежить певною мірою від давності процесу. Зазвичай спостерігається виражений гіперкератоз, епідерміс значно потоншений з ущільненням міжсочкових відростків, вакуолями в цитоплазмі клітин базального шару, роговими пробками в гирлах фолікулів, стінки капілярів стають гомогенними, набряклими, згодом розвивається їхній гіаліноз і склероз, зникають еластичні волокна, у дермі відзначають лімфоцитарну, іноді плазмоклітинну інфільтрацію.

У 30% випадків спостерігають поєднання атрофічних змін з гіперплазією епітелію (так звану змішану дистрофію), але на різних ділянках вульви. Фіброз і гомогенізація сосочкового шару дерми разом з руйнуванням і втрапою меланоцитів, зменшенням транспортом меланосом до базальних кератиноцитів, а також знижена продукція меланіну призводять до досить типової депігментації. При прогресуванні за-

хворювання в епідермісі знижується кількість меланоцитів, що спричинює депігментацію шкіри, значно знижується вміст глікогену, знижується активність окисних ферментів і холінестераз в судинах і нервах, а також наростає кількість окисних ферментів в клітинах фібробластичного і лімфоїдного рядів [4]. Для плоскоклітинної гіперплазії характерним є потовщення епітелію з акантозом, пара- і гіперкератозом, клітини базального шару не містять меланіну, фіброзні зміни і запальні процеси в дермі відсутні. Зроговіння відбувається нерівномірно. При тривалому перебігу захворювання відбувається різке потовщення плоского епітелію за рахунок клітин мальпігієвого шару, акантотичні тяжі широкі, але неглибокі, виражений гіперкератоз [1, 3].

VIN I (легка дисплазія) відрізняється поліморфізмом клітин нижньої третини епітеліального пласта (базальний і парабазальний шари), місцями в ньому спостерігаються патологічні мітози, в більш поверхневих шарах епітелію виявляється койлоцитоз й інші ознаки ПВІ.

VIN II (помірна дисплазія) характеризується змінами в нижніх 2/3 епітелію. Причому, в частині епітелію, яка розташована вище, можуть спостерігатися цитологічні зміни, притаманні ПВІ.

VIN III включає тяжку дисплазію і *са in situ*. При тяжкій дисплазії ураження епітелію поширюється до верхньої третини епітелію без дезорганізації поверхнево розташованих клітин. *Са in situ* включає ураження всієї товщі багатшарового плоского епітелію. Наявність зернистого шару, пара- і гіперкератозу не виключає діагнозу преінвазивної карциноми [2].

Флуоресцентна діагностика передбачає введення екзогенної амінолевуленової кислоти, яка порушує контроль біосинтезу, і утворені в значній кількості порфірини починають накопичуватися в пухлині. Накопичення протопорфірину можна візуалізувати за характерним світінням. У результаті виникає флуоресцентний контраст між вогнищами пухлини і вогнищами незміненої шкіри – патологічна ділянка виглядає як вогнище червоного кольору на тлі здорових тканин без флуоресценції, що дозволяє візуально визначати межі новоутворень, кількість ділянок ураження і виконувати прицілну біопсію. Основна перевага цього методу – неінвазивність і можливість моментального оброблення даних [5, 7–11].

Виявлення папіломи вірусної інфекції, гормональне обстеження (визначення вмісту андрогенів, естрогенів, прогестерону, гормонів надниркових залоз та щитоподібної залози), лабораторні та інструментальні методи дослідження (загальний аналіз крові та сечі, печінкові проби, визначення глюкози крові, флюорограму, електрокардіографію, УЗД, за необхідності цистоскопію, ректороманоскопію), деталізують супутню патологію, складники етіології та патогенезу і компоненти лікування.

Визначення молекулярно-генетичних маркерів в клітинах, а саме проліферативну активність і апоптоз, дозволяє визначити молекулярну агресивність первинного новоутворення і використовувати їх як прогностичні фактори. Так, гіперекспресія або мутація гена P53 при дистрофічних процесах вульви виявляється за кілька років до розвитку інвазивного раку [11].

Алгоритм обстеження при патології вульви затверджено у вигляді скринінг-програми, що дає можливість діагностувати злоякісні новоутворення жіночих зовнішніх статевих органів на всіх етапах їхнього перебігу – дистрофії, VIN I, VIN II, VIN III, перед-, мікро- та інвазивної карциноми і складається з двох етапів [6]. Перший етап: на базі оглядових кабінетів поліклінік та медико-санітарних частин, фельдшерсько-акушерських пунктів центральних районних лікарень, гінекологічних кабінетів жіночих консультацій – включає огляд пацієнтки та цитологічне дослідження тка-



нин вульви. При виявленні у жінки патології вульви її направляють для подальшого обстеження до онкогінеколога. Другий етап включає: лабораторні методи, вивчення неврологічного та ендокринологічного статусу, дослідження функції печінки, гормональної активності яєчників, вульвоскопію, цитологічне та гістологічне дослідження. Після всебічного обстеження визначають нозологічну форму, яка має місце в даному конкретному випадку, та призначають адекватне лікування. Пацієнтів із фоновими та передраковими захворюваннями вульви після лікування оглядають через 1 міс, а потім один раз на 3 міс з обов'язковим ендоскопічним (вульвоскопія) та цитологічним дослідженням. На хворих цієї групи заповнюють форму № 30 «Контрольна карта хворої, що перебуває на диспансерному обліку». Хворі на дисплазію вульви різного ступеня належать до клінічної групи ІБ. На жаль, скринінг-програма не набула значного поширення незважаючи на те, що вона не вимагала ні додаткових фінансових витрат, ні додаткової апаратури, ні додаткової підготовки лікарів. Лише серед жіночого населення Волинської області скринінг-програма була апробована у 1994 та 1999 роках, що виявило факт до зростання захворюваності на рак вульви у 1994 році – до 4,3 (в порівнянні – 1993 р. – 2,5, а 1995 – 2,6), а у 1999 р. – 5,0 (у порівнянні 1998 р. – 3,2, а 2000 р. – 2,9). За наявності злоякісної пухли-

ни вульви 3,7% хворих виявляють при профілактичних оглядах, що вкрай мало для раку візуальної локалізації. У той самий час у 1994 і 1999 рр. – цей показник складав відповідно 58,3 та 53,6%, що доводить високу ефективність її з виявлення патології вульви.

### ВИСНОВКИ

1. Використання практичними лікарями та науковцями класифікації патології вульви, запропонованої Міжнародним товариством з вивчення хвороб вульви і вагіни (ISSVD) та Міжнародним товариством з гінекологічної патології (ISGP), що враховує клінічні та морфологічні зміни тканин жіночих зовнішніх статевих органів в Україні, надасть можливість стандартизувати діагностику, лікування та моніторинг захворювань вульви, дозволить лікарям розуміти один одного.

2. Втілення розробленої та апробованої скринінг-програми дозволяє виявляти хвороби вульви на етапі доброякісної, передпухлинної патології та доклінічних форм раку вульви, коли адекватне лікування є щадним і ефективним.

3. Викладені методи діагностики дають можливість не тільки своєчасно виявити та пролікувати патологію жіночих зовнішніх статевих органів, але й проводити якісний моніторинг аналогічних захворювань вульви.

### Клинико-диагностические возможности своевременного выявления вульварных интраэпителиальных неоплазий на современном этапе (обзор)

**Т.Е. Ткачук**

Визуальная локализация предоставляет все возможности для своевременной диагностики, но состояние выявления предраковых и злокачественных заболеваний наружных женских половых органов остается неудовлетворительным. Проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы относительно классификации и методов выявления вульварных интраэпителиальных неоплазий на современном этапе. Приведены данные последовательности и диагностической достоверности методов обследования. Доказана целесообразность использования апробированной скрининг-программы для своевременного выявления предраковой патологии вульвы.

**Ключевые слова:** вульва, диагностика, дисплазия вульвы, классификация, вульварная интраэпителиальная неоплазия.

### Clinicodiagnostic possibilities of early recognition of vulvar interaepithelial neoplasias in recent times (examination)

**T.E. Tkachuk**

Visual localization gives all the possibilities for early diagnostic, but the situation with the identification of premalignancy and malignant diseases of pedundum is still unsatisfactory. The native and foreign literature was analytically surveyed conformably to classifications and methods of recognition of vulvar interaepithelial neoplasias in recent times. Information about succession and diagnostic authenticity of the examination methods were given. Appropriateness of usage of the approved screening-program for early recognition of premotor pathology of the vulva was proved.

**Key words:** vulva, diagnostic, dysplasia of vulva, classification, vulvar interaepithelial neoplasia.

### Сведения об авторе

Ткачук Татьяна Евгеньевна – Волинский областной онкологический диспансер, 43018, г. Луцк, ул. Тимирязева, 1. E-mail: ppttee@rambler.ru

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Е.Н. Роль импульсного электрического тока в патогенетической терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы. – Вестник восстановительной медицины. – 2010. – № 5. – С. 58–61.
2. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Киселев В.И. и др. Рак вульвы: этиопатогенетические концепции. – М.: Молодая гвардия, 2006. – 192 с.
3. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, лечение) // Проблемы репродукции. – 1996. – № 6. – С. 50–54.
4. Білінський Б.Т. Медичні помилки в онкології: монографія / Б.Т. Білінський; відп. ред. Я.В. Шпарик. – Львів: Афша, 2013. – 324 с.
5. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – Л.: Медицина, 1989. – 464 с.
6. Воробйова Л.І., Ткачук Т.Є. Інформаційний лист «Профілактика та рання діагностика раку жіночих зовнішніх статевих органів». – К., 1996. – 2 с.
7. Вихляева Е.М., Запорожан В.Н. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: Медицина, 1997. – 765 с.
8. Гилязутдинова З.Ш. Функциональные и патологические изменения в мено- и постменопаузальном периоде у женщин. – Казань: Медицина, 1995. – 187 с.
9. Декстер Л.И., Нейштадт Э.Л. Изменения нервных волокон в тканях вульвы при краурозе и лейкоплакии. – Вопросы онкологии. – 1965. – № 9. – С. 12–19.
10. Єгоров О.О. Сучасні підходи до діагностики і лікування вульварної інтраепітеліальної неоплазії // Жін. лікар. – 2010. – № 4. – С. 31–35.
11. Заболевание шейки матки, влагалища и вульвы / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. – М.: Медпресс, 2000. – 427 с.
12. Купеева Е.С. Фотодинамическая терапия с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин в лечении дистрофических заболеваний вульвы. – Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – ГБОУ ВПО Рос. нац. исслед. мед. ун-т им. Н.И. Пирогова М-ва здравоохранения Рос. Федерации. – М., 2014. – 134 с.
13. Манухин И.Б., Кондриков Н.И., Крапошина Т.П. Заболевания наружных половых органов у женщин: руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 303 с.
14. Пауэрстейн К.Дж. Гинекологические нарушения. – М.: Медицина, 1985. – 590 с.
15. Романенко К.В. Диагностическая значимость гистологического исследования при раннем изолированном

склероатрофическом лихене вульвы // Украинський журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 3. – С. 140–146.

16. Симачева С.А. Классификация, этиология, патогенез и диагностика предрака и начального рака вульвы // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 158–163.

17. Ткачук Т.Є. Спосіб цитологічної діагностики патології вульви // Декларційний патент на корисну модель № 24284 від 25.06.2007 Бюл. № 9.

18. Ткачук Т.Є. Рак вульви – оптимізація застосування сучасних методів діагностики патології жіночих зовнішніх статевих органів // Здоро-

вье женщины. – 2012. – № 5. – С. 160–165.

19. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Соколов В.В., Чулкова Е.А. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 197–204.

20. Bloss J.D., Liao S.Y., Wilczynski S.P. et al. Clinical and histologic features of vulvar carcinomas analyzed for human papillomavirus status: evidence that squamous cell carcinoma of the vulva has more than one etiology // Hum. Pathol. – 1991. – Vol. 22. – P. 711.

21. Crum C.P. Carcinoma of the vulva: epidemiology and pathogenesis // Obstet. Gynecol. – 1992. – Vol. 79. – P. 448.

22. Hording U., Junge J., Daugaard S. et al. Vulvar squamous cell carcinoma and papillomaviruses: indications for two different etiologies // Gynecol. Oncol. – 1994. – Vol. 52. – P. 241.

23. Medeiros F., Nascimento A.F., and Crum C.P. Early vulvar squamous neoplasia: advances in classification, diagnosis, and differential diagnosis. – Advances in Anatomic Pathology. – 2005. – Vol. 12, № 1. – P. 20–26.

24. van de Nieuwenhof H. P., Massuger L.F.A.G., van der Avoort I.A.M. et al. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. – 2009. – European Journal of Cancer. – Vol. 45, № 5. – P. 851–856.

25. Saunders N.A., Kueck A.S.,

Haefner H.K. Classification of Vulvar Intraepithelial Neoplasia. – The Female Patient. – 2008. – Vol. 33. – P. 62–66.

26. Sideri M., Jones R., Wilkinson E. et al. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. – J Reprod Med. – 2005. – Vol. 50, № 11. – P. 807–810.

27. Suk Bong Koh Management of skin lesion of female external genitalia. – Korean Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2012. – Vol. 53, № 12. – P. 1050–1051.

28. Yutaka et al. Two distinct Pathways to Development of Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. – Journal of Skin Cancer. – 2011.

Статья поступила в редакцию 27.05.2015

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### СЕМЕЙНАЯ «САМОДИАГНОСТИКА» АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К ИХ НЕДОЕДАНИЮ

Диагноз "пищевая аллергия" (впрочем, как и любой другой) может поставить ребенку только врач. Ученые обнаружили, что дети, у которых наличие такой аллергии определили родители, необоснованно лишены многих ценных и необходимых продуктов питания.

Самолечение нередко сопровождается и "самодиагностикой": многие люди, не имеющие никакого отношения к медицине, почувствовав недомогание, сами ставят себе диагнозы и назначают лечение.

Это нередко приводит к самым тяжелым последствиям, включая смерть незадачливого самодеятельного эскулапа.

Еще опаснее, когда родители или другие родственники ставят диагноз ребенку и начинают "лечить" его, не обращаясь к врачу - в этом случае вероятность печального исхода возрастает многократно.

Британские ученые обнаружили тревожную тенденцию: в последнее время многие родители стали объяснять недомогание у своих детей пищевой аллергией и исключать из рациона малышей те или иные продукты, которые, по их мнению, являются причиной появления симптомов болезни.

Кроме того, у таких детей могут развиваться опасные заболевания, не имеющие никакого отношения к аллергиям, лишение малышей, у которых на самом деле нет аллергии, многих продуктов питания может пагубно сказаться на их здоровье.

Исследователи из двух детских клиник Англии - Сейнт-Томас в Лондоне (St Thomas' Hospital in London) и Ройял Александра в Брайтоне (Royal Alexandra Children's Hospital in Brighton) обследовали несколько тысяч детей и опросили их родителей.

Опрос матерей и отцов маленьких участников исследования пока-

зал, что почти 32% из них были уверены - у их ребенка есть одна из пищевых аллергий (на молоко, белок куриных яиц или даже целиакия). Соответственно родители ограничивали потребление своими детьми таких продуктов питания.

Между тем, обследование детей показало, что на самом деле пищевой аллергией страдали не более 5% из них.

Таким образом, вполне здоровые дети были лишены на протяжении длительного времени весьма полезных продуктов питания, которые совершенно необходимы растущему организму.

Ученые предупреждают, что всевозможные экспресс-тесты для диагностики аллергии, продающиеся через Интернет, не обладают достаточной точностью - наличие аллергии и у ребенка, и у взрослого может выявить только врач.

Источник: [www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)

# Клинико-эпидемиологические аспекты В19-парвовирусной инфекции при беременности (клиническое исследование)

Н.П. Бондаренко<sup>1</sup>, В.П. Лакатош<sup>1</sup>, В.В. Белая<sup>2</sup>, А.В. Аксенова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

<sup>2</sup>Перинатальный центр г. Киева

Парвовирус В19 достаточно распространенная инфекция, которая поражает около 1,6% ( $p < 0,05$ ) беременных. Выявлено, что частота серопозитивности к парвовирусу у беременных составляет 43,6% (присутствуют только специфические IgG). В 12,4% случаев среди обследованных с подозрением на парвовирусную инфекцию обнаружены IgM к парвовирусу В19 во время беременности. Остальная часть женщин (44%) не встречались с парвовирусом В19 и имеют потенциальный риск инфицирования. Ежегодная частота выявленных первично инфицированных беременных в период 2010–2014 гг. составила 0,8–2,7%. Эпидемические периоды повторяются каждые 3–4 года. Риск инфицирования повышается в случае контакта с маленькими детьми. Наиболее частому инфицированию подвергаются многодетные матери, а также работники детских садов и школ. Для парвовирусной инфекции характерна сезонность, случаи заражений чаще возникают в межсезонье, особенно опасные для инфицирования февраль–март–апрель, удельный вес сезонной заболеваемости за период февраль–май составляет около 58,5%. Частота бессимптомного течения инфекции у беременных составляет 44,8%. Наиболее частой внутриутробной симптоматикой у плода при инфицировании матери является неиммунная водянка (11,8%). Острая симптомная парвовирусная инфекция у матери в I и II триместрах беременности в 100% случаев вызывает негативные последствия для плода. **Ключевые слова:** парвовирус В19, беременность, неиммунная водянка плода, самопроизвольный выкидыш, иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноглобулины класса М (IgM) к парвовирусу В19, специфические иммуноглобулины класса G (IgG).

Инфекции у беременной могут вызвать тяжелые последствия для плода. Известные инфекционные возбудители таких заболеваний, как краснуха, токсоплазмоз или цитомегаловирус, уже достаточно описаны в литературе, доказано их патогенетическое влияние на плод и течение беременности. Парвовирус В19 менее известен широкой публике. Однако парвовирусная инфекция очень опасна для беременных, так как может привести к выкидышу или внутриутробной смерти плода [7, 8].

Первые о парвовирусе у человека в 1975 году в Лондоне сообщил Ивон Коссарт во время исследования антигена HBs в сыворотках донорской крови. Вирус был назван В19 по номеру на резервуаре с кровью 19-го пациента из группы В [5].

Только в 1981 году установили роль вируса в возникновении острой эритробластении среди больных с врожденной гемолитической анемией, а также дрепанцитозом, талассемией и наследственным сфероцитозом. Затем, в 1983 году, была установлена его роль в эпидермальной мегаэритеме (или «пятой болезни» по Anderson). Первые описания поражений плода с наличием водянки были сделаны в 1984 году Т. Броуном [3].

Парвовирус В19 относится к одноклеточным ДНК-виру-

сам, семейства парвовирусов из рода Erythrovirus, размером около 20 нм в диаметре, лишен оболочки. Отсутствие вирусной оболочки позитивно влияет на резистентность вируса во внешней среде. Он сохраняет патогенность после 60-минутной инкубации при температуре 56°C. Эти свойства обеспечивают ему защиту даже при обработке растворителями и синтетическим моющим средством, чем объясняется его возможное присутствие в плазме доноров. Существует три генотипа парвовируса В19, тип 1, тип 2 и тип 3. Генотипы 2 и 3 имеют высокую внутреннюю генотипическую изменчивость. Генетическое расхождение парвовирусов коррелирует с его географическим разнообразием. Самому старейшему генотипу 3 приписывают африканское происхождение. А среди доноров Дании и Норвегии никогда не было обнаружено генотипа 2 или 3, в то же время в Гане в 100% случаев выявленных парвовирусов принадлежат к генотипу 3 [11].

Распространенность вируса, по данным разных авторов, более высокая в развитых странах и менее в изолированных обществах. Заражаются в основном дети 4–11 лет, а также молодые люди до 25 лет. Первичная инфекция часто встречается у школьников. Для вируса характерна сезонность, чаще эпидемические вспышки заболевания возникают весной и практически отсутствуют во время летних каникул. Эпидемии наблюдаются редко, наиболее характерно раз в четыре года. Парвовирус передается преимущественно воздушно-капельным путем, это было доказано после обнаружения вирусной ДНК в выделениях на стадии виремии. Существует риск заражения при переливании крови. Вирус также может передаваться от матери к плоду. Вероятность вертикальной передачи составляет, согласно данных разных исследований, примерно от 33% до 51% [6].

После проникновения в организм, чаще всего воздушно-капельным путем, вирус поступает в костный мозг, где происходит эритропоэз. Эритроциты образуются от стволовых клеток. В свою очередь стволовые клетки подвергаются дифференциации и становятся предшественниками эритроцитов, затем проэритроцитами, базофильными эритроцитами и, наконец, эритроцитами. Сразу после проникновения в костный мозг парвовирус В19 нападает на предшественников эритроцитов. Проникнув в клетку-хозяина, вирус начинает пользоваться его внутриклеточными структурами для репликации, формируя новые вирионы. Для этого необходимо, чтобы клетка находилась в фазе S-митоза. Затем клетки-мишени лизируются, чем объясняется острая эритробластопения, которая может привести к тяжелой анемии. Именно из-за незрелой иммунной системы плода, большого количества целевых клеток – предшественников эритроцитов с коротким клеточным циклом деления плод подвергается большой опасности при инфицировании матери [4].

Некоторые авторы полагают, что вирус также поражает эндотелиальные клетки, гепатоциты, миоциты, клетки миокарда, синовиальные клетки. Вирусная репликация невозможна в



этих клетках, но парвовирус В19 убивает клетки в результате накопления в них цитотоксического протеина NS1, который приводит к лизису или апоптозу клеток-мишеней [12].

Инфекция протекает в две стадии:

1. Виремическая – проявляется через пару дней после первичной инфекции. Она соответствует присутствию вируса в крови и длится одну неделю. Эта фаза сопровождается такими неспецифическими симптомами, как псевдогриппозный синдром, головная боль или ретикулопения. На этой стадии человек становится заразным, поскольку вирус начинает выделяться воздушно-капельным путем.

2. Симптоматическая – проявляется кожной сыпью и артропатиями на 17–18-й день после заражения. Выделение вируса воздушным путем заканчивается, заразная стадия проходит, как и ретикулопения. Среди иммунокомпетентных больных инфекция быстро нейтрализуется с помощью антител. Кратковременная ретикулопения (4–8 дней) приводит к легкому снижению гемоглобина, но не анемии, благодаря длинной полужизни эритроцитов (2–3 мес).

Именно во время виремической стадии начинает формироваться иммунный ответ, стимулируется создание IgM (10–12-й день после заражения). Эти неспецифические антитела могут определяться в крови еще от 30 до 120 дней. Антитела IgG, более специфичные к парвовирусу, появляются через 14–18 дней после заражения, после чего наблюдается нарастание титра до максимальных значений, которые отмечаются к 25–30-у дню с момента инфицирования. В течение следующих 1–1,5 года определяется высокий уровень антител класса G. Этот иммунный ответ способствует уменьшению виремии [1].

Парвовирусная инфекция намного тяжелее протекает у больных с ослабленным иммунитетом, хроническими заболеваниями крови, иммунодефицитными состояниями. Благодаря иммуносупрессивному состоянию у беременных восприимчивость к парвовирусу возрастает [10].

Эпидемиология беременных не отличается от эпидемиологии взрослых. Считается, что 50–60% женщин репродуктивного возраста уже контактировали с парвовирусом В19, следовательно, иммунизированы против вируса. Согласно данным мировой литературы, вероятность восприимчивости к первичной инфекции среди беременных во время эпидемий оценивается от 26% до 43,5%. У беременных подозрение на инфекцию возникает после характерных клинических проявлений (кожная сыпь, боль в суставах), немаловажным является факт контакта с детьми школьного возраста. Как сообщают авторы, в четверти и больше случаев инфекция протекает асимптомно, она может пройти незамеченной [15]. Однако для плода инфекция небезопасна и в случае трансплацентарного механизма передачи может приводить к неиммунной водянке плода, самопроизвольному выкидышу и даже к мертворождению [9, 13, 14].

**Цель исследования:** изучение распространенности парвовирусной инфекции среди беременных и у плода на основании клинико-эпидемиологических показателей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование антител к парвовирусу В19 путем непрямого иммуноферментного анализа (ИФА) у 5258 беременных с подозрением на парвовирусную инфекцию, консультированных в Перинатальном центре г. Киева в период с января 2010 по декабрь 2014 года. За этот период в Перинатальном центре г. Киева консультированы и прошли лечение 40 188 беременных на разных сроках гестации. Обязательное проведение ИФА к парвовирусу В19 проводили женщинам, имевшим характерную для парвовирусной инфекции симптоматику в течение беременности, и беременным с признаками инфицирования внутриутробного плода при эхографическом исследовании. Проводили анкетированный опрос, при котором беременные сообщали о симптомах,

характерных для парвовирусной инфекции. Диагностика у беременных базировалась на клинических проявлениях (кожная сыпь, боль в суставах, гриппозный синдром, лимфаденопатия). Для формирования группы риска инфицирования парвовирусом В19 во время беременности проводили анкетирование, где женщины должны были указать, имелся ли у них контакт во время беременности с болеющими инфекционной эритемой детьми в семье или на работе. Возрастной диапазон обследуемых женщин составил от 21 до 42 лет.

У беременных, находящихся в группе риска по инфицированию парвовирусом В19, исследовали иммунный статус на присутствие IgM и В19 IgG. Также исключали другие возможные TORCH-инфекции, приводящие к инфицированию плода. Во время проведения исследования были сформированы три группы беременных с положительными IgM к парвовирусу В19:

- 1-я группа – 350 беременных с симптомной парвовирусной инфекцией, которые составили 12,5% от 2798 обследованных беременных с симптомами, характерными для вирусной инфекции (сыпь, лихорадка, кашель, насморк, артропатии);
- 2-я группа – 49 беременных с неиммунной водянкой плода, индуцированной парвовирусной инфекцией, которые составили 13,35% от 367 количества обследованных беременных с бессимптомным течением инфекции, но имеющие внутриутробные признаки инфицирования плода (эхографические признаки неиммунной водянки плода);
- 3-я группа – 253 беременные, не имеющие патологии плода и симптомов вирусной инфекции, но имеющие IgM к парвовирусу В19, которые составили 12,08% от 2093 обследованных беременных с нормально протекающей беременностью, находящихся в группе риска (скрининг проводили в течение I триместра в 10–12 нед).

Три контроля УЗИ, обязательные во время беременности: в 12, 22 и 32 нед гестации помогали выявить морфологические аномалии, характерные для внутриутробного инфицирования плода, а именно – диагностирование водянки плода, которая проявляется подкожным отеком, асцитом, перикардальным или плевральным выпотом, увеличением толщины плаценты, повышенной эхогенности кишечника или абдоминальным экссудатом. Также УЗИ позволяет реализовать анализ Допплера систолического пика по средней мозговой артерии для определения присутствия анемии у плода, а также показатели кровотока в венозном протоке у плода.

Уровень специфических антител в крови всех обследованных лиц определяли методом ИФА с помощью иммуноферментной тест-системы производства Legal Manufacturer: DRG Instruments, Germany, которая предназначена для выявления антител класса IgG и IgM к парвовирусу В19 в сыворотках крови человека. Результаты определения концентрации иммуноглобулинов были выражены в DU – международных условных DRG (аббревиатура производителя) единицах. Наличие иммунитета против парвовирусной инфекции оценивали по следующим критериям: 0,0–8,9 DU/мл – серонегативные лица (иммунитет отсутствует); 9,0–15,0 DU/мл – низкий уровень иммунитета; 15,1–25,0 DU/мл – средний уровень иммунитета; 25,1 DU/мл и выше – высокий уровень иммунитета.

Статистическую обработку результатов проводили путем расчета интенсивных, экстенсивных и средних показателей, с использованием методов вариационной статистики [2].

$$C = \frac{B - (A - B) * M}{A} * 100\%, \text{ где}$$

C – удельный вес сезонной заболеваемости;

A – число заболевших за год;

B – то же за период сезонного подъема;

M – число месяцев сезонного подъема.

Индекс сезонности = средняя месячная многолетняя / средняя многолетняя \* 100%.

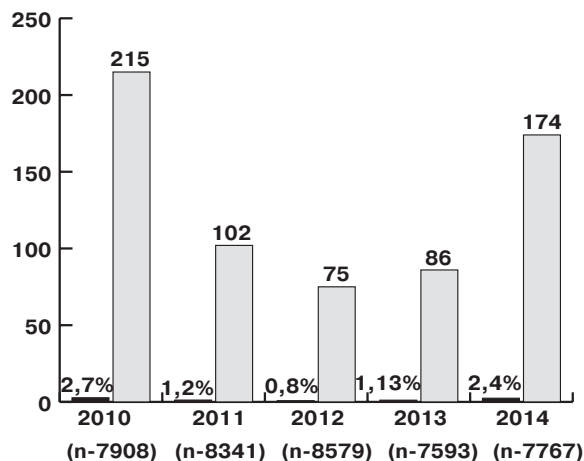
**Помесячное распределение заболеваемости парвовирусной инфекцией у беременных по данным Перинатального центра города Киева за период 2010–2014 годов**

Годы	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Всего за год	Средне-месячное
2010	21	34	42	31	28	12	5	4	7	11	10	10	215	17,9
2011	7	18	19	13	12	7	3	2	5	6	8	4	102	8,6
2012	6	15	10	11	7	3	2	0	3	7	6	5	75	6,25
2013	8	11	14	10	8	5	0	1	6	6	8	9	86	7,16
2014	13	18	26	29	27	14	6	5	10	8	10	8	176	14,5
Индекс сезонности	101,8	177,7	205,5	175	151	75,9	22,6	31,4	81,4	70,9	77,7	66,6		
Типовая кривая	11	19,2	22,2	18,8	16,9	8,2	3,2	3,4	6,2	7,6	8,4	7,2		10,8
Удельный вес сезонности	8,4%	14,6%	16,9%	14,9%	12,5%	6,2%	2,4%	2,5%	4,5%	5,8%	6,4%	5,5%	100%	
Удельный вес сезонной заболеваемости на период январь–май 2010: 52,9%														
Удельный вес сезонной заболеваемости на период февраль–май 2014: 36,2%														
P=0,05 n=5														

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ**

В результате проведения 5258 серологических исследований специфические иммуноглобулины – IgG к парвовирусу В19 при отсутствии IgM были обнаружены у 2293 пациенток (43,6%), имевших контакт с парвовирусом до беременности. В группу инфицированных парвовирусом В19 во время беременности вошли 652 женщины (12,4% от общего количества обследованных с подозрением на парвовирусную инфекцию), они составили 1,6% (p<0,001) от всего количества беременных, поступивших в Перинатальный центр г. Киева за период наблюдений с начала 2010 до конца 2014 года. Возрастной диапазон беременных составил от 27 до 39 лет (±0,3 мес). Парвовирусная инфекция подтверждалась наличием антител класса IgM к парвовирусу В19. С целью контроля сероконверсии инфицированным женщинам с острой парвовирусной инфекцией ИФА проводили повторно через 4 нед. Остальная часть беременных (44%) не имела контакта с инфекцией до беременности, что существенно повышало их риск инфицироваться во время беременности, а также иметь неблагоприятные последствия для плода. Частота ежегодных сероконверсий составила 0,8–2,7% (рисунок). Также, для данного заболевания характерна сезонность, наибольшие пики проявления внутриутробной инфекции отмечались весной. Самым эпидемическим для парвовируса В19 был январь–май 2010 года, а также февраль–май 2014 г. (удельный вес сезонности на 2010 год с января по май составил 52,9%, на 2014 год с февраля по май – 36,2%) (табл. 1).

Симптоматическая картина парвовирусной инфекции у беременных имела очень стертый характер. Большинство беременных указывали на мышечно-суставную боль, насморк, общую слабость, повышение температуры тела до 37,4–37,5°C, в редких случаях проявлялась сыпь в области предплечий и тыльной стороны кистей рук, которая не со-



n – количество беременных Перинатального центра  
% – IgM-позитивность к В19  
**Сероконверсия к парвовирусной инфекции по годам (%)**

провождалась зудом. Заболевание длилось около 1 нед, 302 (44,8%) инфицированные женщины вообще не могли указать на наличие каких-нибудь симптомов, что свидетельствует о достаточно частом бессимптомном течении парвовирусной инфекции у беременных (табл. 2).

Симптомное проявление парвовирусной инфекции отмечали 350 женщин (55,2% от общего количества инфицированных). Забор сыворотки крови для определения IgM и G к В19 проводили по истечении 2–3 нед от начала проявления их симптоматики. Характерной особенностью серологических показателей крови этой группы был высокий

Таблица 2

**Клинические проявления парвовирусной инфекции у беременных**

Клинические проявления	Абс. число	%
Бессимптомное течение	302	44,8
Катаральные явления	208	30,6
Артралгии	117	18
Сыпь	25	6,6

Таблица 3

Показатели IgG и IgM (DU/мл) в сыворотках крови беременных в трех группах (среднее значение и отклонение,  $p < 0,001$ )

Группы беременных	Количество беременных	IgG	IgM
1-я	350	1,660±0,754	4,670±0,098
2-я	49	4,141±1,485	1,004±0,575
3-я	253	3,114±0,439	0,975±0,058

уровень IgM по сравнению с низкими показателями IgG к В19 (табл. 3). Острая парвовирусная инфекция с присутствием в сыворотке крови только IgM к В19 была выявлена у 216 беременных (33,1% от общего количества инфицированных). Симптомное проявление парвовирусной инфекции в I и II триместрах беременности в 100% случаев характеризовалось осложнениями беременности: выкидышами в сроках 9–14 нед, антенатальной гибелью плода, задержкой развития плода (характерной особенностью при УЗИ являлась плацентомегалия и реверсный кровоток в артерии пуповины плода), преждевременными родами в сроках до 28 нед, у 16 беременных развилась неиммунная водянка у плода в сроках от 15-й до 30-й недели, которая в дальнейшем приводила к гибели плода. Внутриутробные признаки асцита у плода при эхографическом исследовании проявлялись через 4–5–6 нед от начала симптоматики инфицирования у беременных.

Более благоприятное течение беременности наблюдалось у инфицированных женщин в III триместре. В пяти случаях из двенадцати неиммунная водянка у плода, развившаяся после 30 нед редуцировалась самостоятельно к сроку родов. У 121 (34,5%) инфицированной беременной с симптомным течением парвовирусной инфекции в сроках 28–40 нед не было выявлено нарушений внутриутробного состояния плода (табл. 4).

Признаки внутриутробного инфицирования плода, такие, как асцит, гидроперикард, многоводие, гидроторакс, отек подкожной клетчатки плода, усиление скорости кровотока по средней мозговой артерии и реверсный кровоток в венозном протоке были выявлены у 49 (7,5% от общего количества инфицированных беременных). В основном это были беременные в сроках 22–32 нед. Неиммунная водянка плода в этой группе беременных была выявлена (как случайная находка) при проведении планового УЗИ. Серологические показатели крови с высоким уровнем IgG к В19 и низким уровнем IgM свидетельствовали о длительности заболевания более 3–4 нед (табл. 3). Из анамнеза беременные указывали на контакт с болеющими детьми месячной давности.

У 253 (38,8% от общего количества инфицированных) беременных 3-й группы с нормально протекающей беременностью были выявлены антитела класса М и G к парвовирусу В19 (произошедшая сероконверсия) при проведении скрининга в I триместре, в сроках 10–11 нед. Высокие показатели IgG и относительно низкие IgM к парвовирусу свидетельствовали о том, что острая фаза инфицирования прошла, как минимум, 2 нед назад (см. табл. 3).

Характерных симптоматических проявлений заболевания беременные не отмечали. В 72% случаев эти женщины отмечали контакт с детьми в семье, а также указывали на то, что у детей отмечались острые респираторные проявления, лимфадениты, сыпь на лице. Остальная часть беременных этой группы по роду своей деятельности имели много контактов с детьми (работницы школ и детских садов, а также медицинских учреждений).

### ВЫВОДЫ

1. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что женщины имеют достаточно высокий риск инфи-

Таблица 4

Показатели осложнений беременности у женщин, инфицированных парвовирусом В19

Показатели	n (%)
Неиммунная водянка плода	77 (11,8)
Выкидыш	69 (10,58)
Антенатальная гибель плода	23 (3,52)
ЗРП (плацентарная дисфункция)	57 (8,74)
Преждевременные роды	52 (7,97)
Без осложнений	374 (57,36)
Количество беременных с IgM к В19	652 (100)

цирования парвовирусом В19 во время беременности. Только 43,6% беременных серопозитивны (присутствуют IgG) к парвовирусу В19 и имеют стойкий иммунитет. В 12,4% случаев среди обследованных беременных определяют IgM к парвовирусу В19. 44% женщин – без антител к парвовирусу В19.

2. Характерная особенность парвовируса В19 – сезонное проявление. Особенно опасный период для инфицирования с февраля по май. Распространенность парвовируса В19 среди беременных с нормально протекающей беременностью составляет 1,6%. Ежегодное инфицирование 0,8–2,7%.

3. Изучение серологии крови у инфицированных парвовирусом В19 беременных свидетельствует о вероятности негативного влияния инфекции на вынашивание беременности. Инфицирование в гестационных сроках 10–24 нед в 100% случаев приводит к гибели плода.

4. Стертая клиническая картина, а в половине случаев – бессимптомное течение парвовирусной инфекции, значительно усложняет диагностику заболевания у беременных.

5. Знание о текущей эпидемиологии парвовируса В19 имеет важное значение для контроля этой инфекции путем выделения групп риска по инфицированию. Рекомендуется обследование всех беременных на наличие иммунитета к парвовирусу В19. Необходимо учитывать сезонную распространенность парвовирусной инфекции у детей, минимизировать контакт с детьми во время эпидемических вспышек, особенно это касается женщин, имеющих профессиональный риск (работа в детских садах и школах). Беременным, ранее не имевшим контакт с парвовирусом В19, в период с февраля по май рекомендован контроль серологии крови. Женщинам, находящимся в группе риска, необходимо получить консультацию о всех проявлениях инфекции и ее влиянии на плод.

6. Основной внутриутробной патологией для парвовируса В19 является неиммунная водянка у плода (11,8%), которая развивается через 4–5–6 нед после симптоматических проявлений парвовирусной инфекции у матери.

7. Еженедельное проведение ультразвукового исследования плода у инфицированных беременных позволит выявить начальные признаки водянки плода, уровень фе- тальной анемии для прогнозирования дальнейшей судьбы плода и проведения своевременных лечебных действий.



**Клініко-епідеміологічні аспекти В19-парвовірусної інфекції під час вагітності (клінічне дослідження)****Н.П. Бондаренко, В.П. Лакатош, В.В. Біла, А.В. Аксьонова**

Парвовірус В19 досить поширена інфекція, яка вражає близько 1,6% ( $p < 0,05$ ) вагітних. Виявлено, що частота серопозитивності до парвовірусу у вагітних становить 43,6% (присутні тільки специфічні IgG). У 12,4% випадків серед обстежених з підозрою на парвовірусну інфекцію виявлені IgM до парвовірусу В19 під час вагітності. В іншій частині жінок (44%) не були інфіковані парвовірусом В19 і вони мають потенційний ризик інфікування. Щорічна частота виявлених первинно інфікованих вагітних в період 2010–2014 років склала 0,8–2,7%. Епідемічні періоди повторюються кожні 3–4 роки. Ризик інфікування підвищується у випадку контакту з маленькими дітьми. Найбільш частому інфікуванню піддаються багатодітні матері, а також працівниці дитячих садків і шкіл. Для парвовірусної інфекції характерна сезонність, випадки заражень частіше спостерігаються у міжсезоння, особливо небезпечні для інфікування лютий–березень–квітень, питома вага сезонної захворюваності за період лютий–травень становить близько 58,5%. Частота безсимптомного перебігу інфекції у вагітних становить 44,8%. Найбільш частою внутрішньо-утробною симптоматикою у плода при інфікуванні матері є неімунна водянка (11,8%). Гостра симптомна парвовірусна інфекція у матері в I і II триместрах вагітності в 100% випадків призводить до негативних наслідків для плода.

**Ключові слова:** парвовірус В19, вагітність, неімунна водянка плода, мимовільний викидень, імуноферментний аналіз, імуноглобуліни класу М до парвовірусу В19, специфічні імуноглобуліни класу G.

**Clinical and epidemiological aspects parvovirusnoyi-B19 infection during pregnancy (clinical research)****N.P. Bondarenko, V.P. Lakatosh, V.V. Belaya, A.V. Aksonova**

Parvovirus B19 is a widespread infection that affects about 1,6% ( $p < 0,05$ ) of expectant women with normal pregnancy. It was found that the frequency of seropositivity for parvovirus in pregnant women is 43,6% (there are only specific IgG). In 12,4% of cases among inspected women with suspicion on a parvovirus infection found out IgM to the parvovirus B19 during pregnancy. The rest of the women (44%) did not meet with parvovirus B19 and have a potential risk to be infected. The annual frequency of educed initially infected pregnant during the period from 2010 to 2014 years was 0,8–2,7%. Epidemic periods are repeated every 3–4 years. The risk of infection is increased in case of contact with young children. The most commonly infected mothers with many children are exposed to, as well as workers of kindergartens and schools. Parvovirus infection is characterized by seasonality, cases of infections are more common in the off-season, especially dangerous infections for February-March-April, the share of seasonal incidence for the period February-May is about 58,5%. The frequency of asymptomatic infections in pregnant women is 4,8%. The most common intrauterine symptomathy of the fetus in case of infected mother is a non-immune hydrops (11,8%). Acute symptomatic parvovirus infection in the mother during the I and II trimesters of pregnancy in 100% has negative consequences for the fetus.

**Key words:** parvovirus B19, pregnancy, non-immune fetal hydrops, spontaneous miscarriage, enzyme immunoassay (ELA), class M immunoglobulins (IgM) to parvovirus B19, class G specific immunoglobulins (Ig G).

**Сведения об авторах**

**Бондаренко Наталия Петровна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-65. E-mail: nataliabondareno@gmail.com

**Лакатош Владимир** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9. E-mail: pb7@health.kiev.ua

**Белая Виктория Владимировна** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9. E-mail: bilaviktoria@rambler.ru

**Аксьонова Анастасия Валериевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9. E-mail: aks.anastasia@mail.ru

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Матвеев В.А. Клинико-лабораторная характеристика В19-парвовирусной инфекции / В.А. Матвеев, Н.В. Прощаева, Е.О. Самойлович, М.А. Ермолович // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 33–37.
2. Савилов Е.Д., Мамонтова Л.М., Астафьев В.А., Жданова С.Н./ Примененные статистических методов в эпидемиологическом анализе – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – С. 112.
3. Brown T. Intrauterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis /Brown T., Anand A., Ritchie LD., Clewley J.P., Reid TM. // Lancet 1984;2:1033.
4. Chiasaka H. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia / Chiasaka H., Morita, Yaegashi N., Sugamura K. // Rev Med Virol. – 2003 Nov–Dec: 13 (6): 347–59.
5. Cossart Y.E. Parvovirus-like particles in human sera / Y.E. Cossart, A.M. Field, B. Cant, D. Widdows // Lancet. – 1975. – P. 72–73.
6. De Jong EP. Parvovirus B19 infection in pregnancy / De Jong EP, de Haan TR, Kroes AC et al//J Clin Virol.2006 May; 36 (1):1–7.
7. Ergaz Z, Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy //Reprod Toxicol. – 2006 May; 21 (4): 421–35.
8. Goff M. Parvovirus B19 in pregnancy //J Midwifery Womens Health. – 2005 Nov–Dec; 50 (6): 536–8.
9. Jin Xu Hydrops Fetalis Secondary to Parvovirus B19 Infections/ Jin Xu, MD, Thomas C. Raff, MD, Nabil S. Muallem, MD, and A. George Neubert, MD.//JABFP. January–February 2003; Vol16 № 1:63–68.
10. Lefrere JJ. Safety of blood products and parvovirus / Lefrere JJ, Maniez-Montreuil M., Morel P. et al.// Transfus Clin Biol. – 2006 Jul 3.
11. Servant-Delmas A. Diversite genétique des Erythrovirus humains / Servant-Delmas A., Laperche S., Mercier M. – 200.
12. Seve P. Systemic manifestations of Parvovirus B19 infections / Seve P, Ferry T, Charhon A, Calvet A, Broussolle C // Rev Med Interne. 2004 Oct; 25 (10) 740–51.
13. Tohoku J. Clinical manifestations and outcomes of parvovirus B19 infection during pregnancy in Japan //Exp Med. 2006 Aug; 209 (4): 277–83.
14. Von Kaisenberg CS. Fetal parvovirus B19 infection / von Kaisenberg CS., Jonat W.// Ultrasound Obstet Gynecol. – 2001 Sep; 18 (3): 280–8.
15. Ziyaeyan M. The seroprevalence of parvovirus B19 infection among to-be-married girls, pregnant women and their neonates in Shiraz, Iran / Ziyaeyan M., Rasouli M., Alborzi A. //Jpn J Infect Dis. 2005 Apr; 58 (2): 95–7.

Статья поступила в редакцию 10.07.2015

# Уровень гомоцистеина и состояние гемостаза как сопряженные маркеры благополучия фетоплацентарного обмена

*М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, И.И. Скирда, О.А. Рыжова, О.Н. Сыса*

Киевский городской родильный дом № 5

В статье приведены результаты исследования роли гипергомоцистеинемии в генезе развития акушерских осложнений и пути ее коррекции, которое проводили на базе Киевского городского родильного дома № 5. Выявлена взаимосвязь между увеличением концентрации гомоцистеина и показателями системы гемостаза, используя тромбоэластографию. Проведенные исследования позволили найти надежные критерии выявления нарушения фетоплацентарного обмена и обеспечить контроль качества лечения фетоплацентарной недостаточности.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, гемостаз, фетоплацентарная недостаточность, эндотелиальная дисфункция.

Ретроспективные исследования последних лет выявили большую распространенность среди женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, генерализованных микроангиопатий и тромбофилий, связанных с иммунными нарушениями, гипергомоцистеинемией (ГГЦ), наследственным дефектом гемостаза. По данным мировой литературы, роль тромбофилии в структуре причин невынашивания беременности составляет от 40% до 75%.

ГГЦ является закономерным спутником тромбофилий, которые принято делить на две большие группы:

- гематологические (изменения факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем), сосудистые (атеросклероз, васкулиты и т.д.);
- гемодинамические (различные нарушения системы кровообращения).

Известно, что ГГЦ приводит к повреждению и активации эндотелиальных клеток, что значительно повышает риск развития тромбозов. Дисфункция эндотелия имеет значение в развитии тромбоза, неонатического гемостаза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов, развитии хронического ДВС. Преимущественное нарушение той или иной функции эндотелия зависит от локализации патологических процессов, преобладания тех или иных медиаторов воспаления, наличия гемодинамических сдвигов. Поэтому можно утверждать, что поражение эндотелия всегда носит ассоциативный и мультифакторный характер. Эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Одним из методов оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является оценка содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К таким факторам (медиаторам повреждения эндотелия) относятся:

- 1) гиперхолестеринемия;
- 2) ГГЦ;
- 3) цитокины (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 и др.).

По скорости образования в эндотелии различных факторов, а также по преимущественному направлению секреции

этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) можно разделить вещества эндотелиального происхождения на следующие группы:

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простагландин).

2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена). Эти факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении.

3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, PAI-1).

4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (t-PA) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С).

Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органах, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов. С другой стороны, нарушения регионарного кровообращения (ишемия, венозная застой) тоже могут приводить к дисфункции эндотелия. Таким образом, ГГЦ как повреждающий и раздражающий фактор эндотелия независимо от триггера, вероятно, должна обуславливать негативные изменения в системе гемостаза и микроциркуляции. Что, естественно, имеет отношение к целому ряду акушерской патологии и прежде всего к нарушению плацентации и фетоплацентарного кровообращения, с последующей репродуктивной недостаточностью. На более поздних стадиях беременности стойкое повышение гомоцистеина ассоциируется с ФПН и хронической внутриутробной гипоксией плода. Следует отметить, что ГГЦ может сопровождаться развитием вторичных аутоиммунных реакций и в настоящее время рассматривается как одна из причин антифосфолипидного синдрома.

Для диагностики ГГЦ проводят определение гомоцистеина в крови. При повышении его значений нами расширялся объем исследований для декретирования групп риска развития ФПН и выявления тромбофилий.

Для выяснения причин ГГЦ проводили ДНК-диагностику наследственных дефектов ферментов, участвующих в обмене метионина и фолиевой кислоты, в частности MTHFR, и определение уровня витамина B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, B<sub>1</sub> и фолиевой кислоты в крови. А также выполняли: гемостазиограмму, общий анализ крови, анализ на волчаночный антикоагулянт, анализы на антифосфолипидные и анти-ДНК-антитела, антитела к щитовидной железе. В отдельных случаях анализ крови на наследственные дефекты гемостаза (лейденскую мутацию и наследственные дефекты протромбина). В обязательном порядке, в соответствии с локальным протоколом, проводили глобальную оценку гемостаза – тромбоэластографию с 2014 года.

## А К У Ш Е Р С Т В О

### Показатели обследования беременных на наличие ГГЦ

Год	Всего обследованных из группы риска	Выявлено с ГГЦ	
		Количество, абс. число	%
2012	109	85	77,9
2013	332	287	86,4
2014	569	480	84,4
<b>Всего</b>	<b>1010</b>	<b>852</b>	<b>84,3</b>

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Согласно локального протокола за период 2012–2014 гг. в отделении патологии беременных было обследовано 1010 беременных из групп риска. Общее количество беременных с ГГЦ из этого числа составляло 852 или 84,3%. Данные по годам представлены в таблице.

Верифицированный диагноз ФПН, по другим диагностическим критериям, у беременных с ГГЦ составил 32%, что в абсолютных числах составляет 272 беременные. Такое расхождение может свидетельствовать о недостаточной специфичности этого теста при диагностике ФПН в изолированном применении. В данном случае нельзя исключить влияния на результаты исследования алиментарного фактора, транзитного характера повышения маркера и другие причины. С 2014 года в клиническую практику в нашем родильном доме был внедрен метод глобальной оценки системы гемостаза – ТЭГ. Мы впервые использовали ТЭГ для скрининга с последующим декретированием контингента риска нарушения гестационного процесса. Из числа беременных с ГГЦ и признаками ФПН было обследовано 76 человек. Данные ТЭГ представлены на рисунке.

Как видно, только 4% из обследованных с ГГЦ не имеют нарушений в системе гемостаза. Коэффициент корреляции близок к единице. Обращает на себя внимание разнонаправленность и неоднозначность в системе гемостаза при наличии ГГЦ. Но этот вопрос требует уточнения с расширением объема исследований, определения варианта коагулопатии, степени ФПН, вида сопутствующей патологии, объема и состава сопровождающей терапии и т.д. Учитывая то что гемостаз является очень динамической и результирующей системой, отражающей мультифакторность влияния на гестационный процесс, исследования проводили не только для выявления патологии и старта лечения, но и как этапные с целью контроля качества проводимой терапии. Определенная кратность исследования, а именно – 1 раз в 7–10 дней, позволила нам оптимизировать и модулировать лечение коагулопатий, эндотелиальной дисфункции, ФПН. Тем более, что такая терапия согласно существующим рекомендациям не строго регламентирована

#### Рівень гомоцистеїну та стан гемостазу як пов'язані маркери благополуччя фетоплацентарного обміну

**М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, І.І. Скирда, О.А. Рижова, О.М. Сиса**

У статті наведені результати дослідження ролі гіпергомоцистеїнемії в генезі розвитку акушерських ускладнень та шляхи її корекції, яке проводили на базі Київського міського полового будинку № 5. Виявлено взаємозв'язок між збільшенням концентрації гомоцистеїну і показниками системи гемостазу, використовуючи тромбоеластографію. Проведені дослідження дозволили знайти надійні критерії виявлення порушень фетоплацентарного обміну і забезпечити контроль якості лікування фетоплацентарної недостатності.

**Ключові слова:** гомоцистеїн, гемостаз, фетоплацентарна недостатність, ендотеліальна дисфункція.



### Данные ТЭГ

по составу, по дозе используемых препаратов, по длительности проведения, т.е. в клинической практике носит, скорее, эмпирический характер. В нашем подходе критерием адекватности проводимого лечения были показатели нормализации гемостаза по результатам ТЭГ в сочетании с уровнем гомоцистеина в плазме крови.

### ВЫВОДЫ

1. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ), при изолированной оценке этого маркера на этапах гестации не является строго специфичным и надежным критерием патологии беременности.
2. Исследования в комплексе ГГЦ плюс система гемостаза (рутинные тесты и глобальная оценка – тромбоеластограмма) являются надежным и специфическим методом выявления грозной акушерской патологии и недостаточности гестационного резерва.
3. Параллельное изменение в системе гемостаза и повышение уровня гомоцистеина требует расширения объема исследований для верификации патологии беременности.
4. При проводимой терапии фетоплацентарной недостаточности, коагулопатий, эндотелиальной дисфункции и т.д. сочетанный контроль уровня гомоцистеина и глобального гемостаза позволит оптимизировать подходы к терапии этой патологии и иметь надежные критерии ее качества.

#### Homocystein's level and haemostasis condition as attended markers of fetoplacental exchange

**M.V. Makarenko, D.A. Govseev, I.I. Skyrda, O.A. Rizhova, O.N. Sysa**

In the article are given data of researching the role of high level homocysteine in blood, which could result in obstetric complications, and the way of solving this problems in Maternity Hospital № 5 in Kyiv. There is a connection between increased level of homocysteine in blood and haemostasis indicators due to thromboelastography. The conducted research allowed to find the reliable criteria of fetoplacental exchange lesion and control the quality of fetoplacental insufficiency treatment.

**Key words:** homocysteine, haemostasis, fetoplacental insufficiency, endothelial dysfunction.



Сведения об авторах

Макаренко Михаил Васильевич – Киевский городской родильный дом №5, 03037, г. Киев пр. Краснозвездный 2

Говсеев Дмитрий Александрович – Киевский городской родильный дом №5, 03037, г. Киев пр. Краснозвездный 2

Скирда Игорь Иванович – Киевский городской родильный дом №5, 03037, г. Киев пр. Краснозвездный 2; тел.: (096) 470-44-25

Рыжова Ольга Анатольевна – Киевский городской родильный дом №5, 03037, г. Киев пр. Краснозвездный 2; тел.: (093) 616-44-15

Сыса Оксана Николаевна – Киевский городской родильный дом №5, 03037, г. Киев пр. Краснозвездный 2; тел.: (050) 633-11-95

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия – значимый фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов / В.М. Шмелева, С.И. Капустин, М.Н. Блинов, Л.П. Папаян // Медицинский академический журнал. – 2003. – Т. 3. – С. 28–34.
2. Шмелева В.М. Влияние комбинированных гормональных контрацептивов на уровень гомоцистеина плазмы / В.М. Шмелева, О.А. Смирнова, А.А. Гуржий, Е.В. Сливанкова, Л.П. Папаян // Клинико-лабораторный консилиум. – 2007. – № 16. – С. 26–30.
3. Макацария А.Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М., 2001. – 703 с.
4. Carmel R. Homocysteine in Health and Disease / R. Carmel, D.W. Jacobsen. – Cambridge University Press, 2001. – 500 p.
5. Lissade-Lavigne G. The association between hereditary thrombophilias and pregnancy loss / G. Lissade-Lavigne, E. Cochery-Nouvellon, E. Mercier [et al.] // Haematologica. – 2005. – Vol. 90 (9). – P. 1223–1230.
6. Rasmussen K. Age and gender specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation / K. Rasmussen, J. Moller, M. Lyngbak [et al.] // Clin. Chem. – 1996. – Vol. 42. – P. 630–636.
7. Shmeleva V.M. // Prevalence of thrombophilia in women with pregnancy loss and gestational outcome in women with diagnosed thrombophilia following anti-thrombotic therapy / V.M. Shmeleva, S.I. Kapustin, E.A. Alabieva, T.A. Plughnikova // J. Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 5 (2). – P. W-592.

Статья поступила в редакцию 09.07.2015

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

НАЙДЕНЫ ДВЕ МУТАЦИИ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ДИАБЕТ И ОЖИРЕНИЕ

Ученые определили две мутации, наличие которых в гене анкирин-В способствует развитию сахарного диабета и ожирения.

Согласно данным, представленным в журнале Journal of Clinical Investigation, одна из мутаций – R1788W – встречается в геноме примерно миллиона американцев. Вторая мутация, известная как L1622I, представлена в 7% геномов афроамериканской популяции.

Авторы исследования изучили влияние мутаций на организм в ходе доклинических исследований. Оказалось, что наличие двух копий мутаций R1788W в геноме мышей сопровождалось уменьшением производства клетками инсулина – гормона, отвечающего за снижение концентрации глюкозы в крови. Несмотря на это, уровень глюкозы в крови животных оставался в пре-

делах нормы. В связи с этим ученые решили провести мышам тест на толерантность к глюкозе.

"Мы думали, что основная проблема у мутантных мышей будет связана с клетками, производящими инсулин, но оказалось, что дело в клетках-мишенях, в которых значительно повышалась концентрация глюкозы", – объяснили ученые. Известно, что для поступления глюкозы в клетки и ткани требуется молекулярный транспортер – GLUT4. В норме это соединение находится внутри клетки, впуская поступающую глюкозу в том случае, если в крови присутствует инсулин. Если гормон не выделяется, то GLUT4 блокирует "вход" для глюкозы.

Авторы исследования обнаружили, что у мутантных мышей GLUT4 располагался не только внутри клеток мышечной и жировой

ткани, но и на их поверхности. Таким образом, глюкоза может проникать в клетки самостоятельно без помощи транспортера GLUT4. По данным ученых, через некоторое время у мутантных мышей развивалось ожирение, а также резистентность к инсулину.

"Эпидемия ожирения началась в 1980-х годах, когда сладкие газированные напитки и картофель фри стали популярны. Нам удалось обнаружить генетические факторы, которые в сочетании с таким рационом питания усугубили ситуацию. Мы считаем, что полученные данные – только начало, и еще будет найдено много подобных генов", – рассказал соавтор исследования Джордж Барт Геллер (George Barth Geller).

medportal.ru

# Порушення нейровегетативної регуляції і вагітність: вплив на розвиток гестаційних ускладнень

Л.І. Воробей

Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведено огляд літературних даних щодо впливу вегетативної нервової системи (ВНС) на перебіг вагітності та розвиток ускладнень гестаційного процесу, зокрема, плацентарної дисфункції. Розглянуті сучасні дані щодо структури і функції ВНС та її значення в забезпеченні адаптаційних резервів.

**Ключові слова:** вегетативна нервова система, плацентарна дисфункція, дистрес плода.

У створенні оптимальних умов для прогресування вагітності і нормального перебігу пологів важливу роль відіграє вегетативна нервова система (ВНС) [16]. За останні роки частота вегетативної дистонії у вагітних підвищилася більш ніж у 3 рази і склала 19,8% від числа всіх захворювань внутрішніх органів [33].

Це зумовлює закономірний інтерес до вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів на фоні вегетативної дисфункції з метою розроблення заходів профілактики ускладнень гестаційного процесу [16].

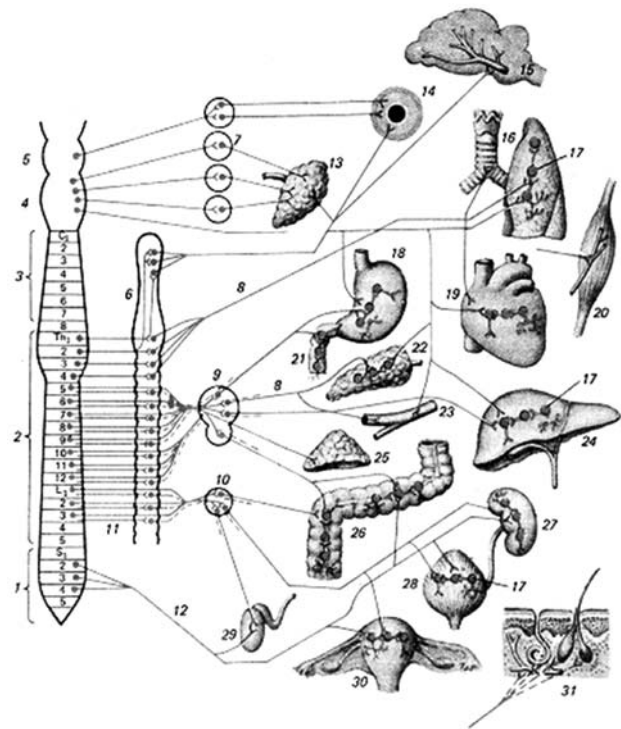
У нечисленних дослідженнях вивчені зміни ВНС на різних термінах нормально перебігаючої вагітності, вивчені особливості вегетативної регуляції при розвитку окремих ускладнень вагітності та пологів [13]. Однак комплексні дослідження, що характеризують вплив порушень ВНС на перебіг вагітності, пологів та стан новонародженого відсутні. Між тим, результати подібних досліджень можуть стати основою для розроблення тактики ведення вагітних з порушенням нейровегетативної регуляції та заходів профілактики розвитку ускладнень [16].

ВНС – це відділ нервової системи, який регулює судинний тонус, лімфатичні і кровеносні судини, роботу залоз зовнішньої і внутрішньої секреції, а також усіх внутрішніх органів. ВНС утримує на потрібному рівні сталість середовища (гомеостазису) в організмі і виконує адаптивно-трофічну функцію. Завдяки автономній нервовій системі функції внутрішніх органів і всього організму пристосовуються до змін зовнішнього середовища і впливають на психічну і фізичну активність людини [4].

ВНС має два відділи – парасимпатичний і симпатичний. Вони відрізняються розташуванням своїх ефektorних і центральних нейронів та рефлекторними дугами, а також своїм впливом на роботу внутрішніх органів [4].

У парасимпатичному відділі ВНС центральні нейрони знаходяться в спинному мозку, в його крижових сегментах (сегменти 2–4), але більша частина цих нейронів перебуває в стовбурі мозку і відходить від нього зі змішаними черепно-мозковими нервами. У симпатичному відділі ВНС центральні нейрони розташовані в сірій речовині спинного мозку від восьмого шийного сегмента до другого-третього поперекових. Симпатичні нерви відходять тільки від спинного мозку по вентральних (передніх) корінцях у складі спинно-мозкових нервів [4] (малюнок).

ВНС відповідає за здійснення всіх життєво важливих функцій і процесів в організмі, в тому числі репродуктивну



**ВНС (загальний план будови еферентної частини):**

1 – крижовий відділ спинного мозку (S), 2 – торако-люмбальний відділ спинного мозку (Th-L), 3 – шийний відділ спинного мозку, 4 – довгастий мозок, 5 – середній мозок, 6 – прикордонний симпатичний стовбур (паравертебральні ганглії), 7 – парасимпатичні вузли голови, 8 – постгангліонарні волокна, 9 – сонячне сплетіння і його вузли, 10 – каудальне крижове сплетіння і його вузли, 11 – прегангліонарні волокна, 12 – тазовий нерв, 13 – слинні залози, 14 – внутрішні м'язи очей, 15 – судини головного мозку і його оболонки, 16 – трахея, бронхи, легена, 17 – функціональні модулі метасимпатичної нервової системи, 18 – шлунок, 19 – серце, 20 – скелетний м'яз, 11 – дванадцятипала кишка, 22 – підшлункова залоза, 23 – судини внутрішніх органів, 24 – печінка, 25 – надниркова залоза, 26 – товста кишка, 27 – нирка, 28 – сечовий міхур, 29 – внутрішня частина чоловічих статевих органів, 30 – матка, 31 – шкіра

функцію. ВНС забезпечує нормальну регуляцію частоти серцебиття, температуру тіла, рівень артеріального тиску, стежить за активністю різних біохімічних процесів в організмі. При найменших змінах внутрішніх або зовнішніх умов, вегетативна система запускає компенсаторні та контролюючі механізми, які в потрібний час змінюють тонус кровеносних судин, контролюють дихання, активізують розумову діяльність [4].

Вихідний вегетативний тонус є однією з найважливіших характеристик організму, оскільки формує тип реагування на дію зовнішніх чинників. Разом з вегетативною реак-

тивністю і вегетативним забезпеченням він дає змогу оцінити гомеостатичні параметри й адаптивні можливості організму [7, 32]. Визначення вегетативного статусу допомагає окреслити функціональні можливості організму і тим самим оцінити адаптаційні резерви [9].

У даний час вивчені адаптаційні зміни показників гомеостазу при фізіологічній вагітності – «норма вагітності» [13, 26]. Кожному триместру вагітності відповідають свої показники норми гомеостазу [13].

Однак у доступній літературі зустрічаються лише поодинокі публікації щодо комплексного дослідження стану ВНС, який характеризує кожний триместр фізіологічної вагітності [13].

Разом з тим, останнє десятиріччя ознаменовано зростанням рівня патології, детермінованої психологічною дезадаптацією до стресогенних умов оточуючого середовища. Це визначає зміни спектра причин патології гестаційного періоду, вихід на чільні місця серед діагностичних формулювань стрес-асоційованих станів: вегетосудинної дистонії, антеневрологічного синдрому, неврозів, інших психоневрологічних розладів серед супутньої патології вагітності [18].

ВНС відіграє важливу роль в створенні оптимальних умов для прогресування вагітності та нормального перебігу пологів. Від її функціонального стану залежить виникнення та розвиток ускладнень вагітності. У кінці вагітності процес формування пологової домінанти впливає на центри регуляції вегетативних функцій, що проявляється у зміні взаємовідносин між симпатичним та парасимпатичним відділами [3, 8, 10, 11, 20].

В останні роки інтерес до дослідження вегетативної ланки регуляції при вагітності істотно зріс [1, 14].

Вагітність є стресовим фактором, фізіологічну основу якої складають процеси адаптації та компенсації. Підвищення активності симпатичного відділу ВНС є результатом істинного зростання активності вищих симпатичних центрів під впливом змін продукції різних гормонів під час вагітності та наслідком збільшення ефективності адренергічних впливів на серце. Дослідження ВНС у вагітних при взятті на облік дозволить виділити групу ризику ускладненого перебігу вагітності та своєчасно проводити профілактичні заходи [30].

Перебудови при вагітності у нормальних умовах особливо стосуються системи легеневого дихання, кровообігу та метаболізму [27, 31, 34, 35]. Більшість цих змін запускається та підтримується гормонами вагітності, практично повністю завершується до кінця I триместру та відповідає зростаючим потребам плода та, меншою мірою, материнських тканин і органів [36–39].

Утворення під час вагітності нової функціональної системи «мати–плацента–плід» зумовлює цілий перелік перебудов адаптивного характеру жіночого організму до вагітності та пологів. Провідну роль у забезпеченні цих структурно-функціональних змін відіграє саме ВНС, розлади регуляції якої можуть негативно позначитися на перебігу вагітності та пологів. В одних випадках вегетативна регуляція дає змогу відкоригувати патологічний або передпатологічний стан, а в інших є чинником патогенезу. У кінцевому результаті вегетативний баланс і преморбідний фон фізіологічних регуляцій материнського організму є критичними умовами нормального розвитку плода, а в низці випадків можуть слугувати в якості патогенетичних факторів гестаційної патології, в першу чергу, плацентарної дисфункції (ПД) [23, 28].

Володіючи широким спектром компенсаторно-приспосувальних реакцій, плацента забезпечує не тільки ріст і розвиток плода, але й визначає наслідки вагітності і пологів [15, 28].

ПД супроводжує практично всі ускладнення вагітності, реалізуючись на молекулярному, клітинному, тканинному та органному рівнях [12, 21, 24, 27, 29, 40].

ПД – це клінічний синдром, зумовлений морфологічними і функціональними змінами в плаценті, який проявляється порушенням стану плода та його розвитку. Він є наслідком складної реакції плода і плаценти на різноманітні патологічні стани материнського організму у вигляді порушень транспортної, трофічної, ендокринної та метаболічної функцій плаценти [28].

Проблема ПД, в основі якої лежать порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів, є надзвичайно актуальною, що пов'язано з негативним впливом на плід та численними ускладненнями пологів, високою перинатальною смертністю та наявністю нервово-психічних розладів у дітей [5, 7, 18].

Слід зазначити, що під час внутрішньоутробного розвитку на плід впливають різні фактори, в першу чергу, особливості стану материнського організму (екстрагенітальна патологія, ускладнення вагітності і пологів), а також, функціональний стан плаценти [25].

В основі розвитку дистресу плода у 97,9% випадків лежить формування ПД [5, 6].

У практичній діяльності постійно виникає потреба пошуку оптимального підходу до подолання ризиків ПД, для чого є необхідним звернення до питань сутності патогенетичних механізмів її формування [19].

Базовою ознакою ПД є домінантні порушення кровотоку в артеріях пупкового канатика, хоріальній мембрані та опорних ворсинах. Це підтверджується результатами доплерометрії та відповідною картиною облітераційної ангіопатії. Таким чином, розвивається патологічний «ланцюг»: вазоконстрикторні місцеві фактори – звуження просвіту артерій пупкового канатика – пролонгована облітераційна ангіопатія опорних ворсин – зменшення об'єму капілярної крові – депонування крові в венах – гіпоксія – загибель синцитіотрофобласта – активізація ворсинчастого цитотрофобласта та вихід його субпопуляції в фібриноід – утворення замурованих ворсин – ПД [17].

Останнім часом у сучасній літературі з'являється термін «синдром втрати плода». Існує позиція, яка визначає синдром втрати плода за широким переліком клінічних критеріїв, зокрема: мертвонародження, неонатальна смерть морфологічно нормального новонародженого, внаслідок тяжкої акушерської патології – тяжкої прееклампсії, ПД [2, 12, 18].

Протягом тривалого часу основне значення в регуляції фізіологічних процесів в системі мати–плацента–плід надавалось ендокринним механізмам і в цілому гормональним факторам [17].

Виявлення найбільш суттєвих біохімічних та гормональних маркерів ПД є актуальною проблемою щодо верифікації результатів функціональних методів дослідження і визначення оптимальних термінів консервативного лікування [22].

Таким чином, проблема порушень нейровегетативної регуляції в патогенезі ускладнень гестаційного процесу вивчена недостатньо. Залишаються невирішеними питання профілактики, своєчасної та достовірної діагностики нейровегетативних порушень під час вагітності.

З урахуванням важливої ролі ВНС як регулювальної системи перспективним є вивчення ранніх критеріїв розвитку патології вагітності тоді, коли більшість діагностичних методів є недостатньо ефективними.

У зв'язку з викладеним вище, актуальним є дослідження стану нейровегетативної регуляції при вагітності та вивчення її впливу на формування патологічних змін в системі мати–плацента–плід.



**Нарушения нейровегетативной регуляции и беременность: влияние на развитие гестационных осложнений**  
**Л.И. Воробей**

**A neurovegetative regulation disorders and pregnancy: impact on the gestational complications**  
**L.I. Vorobey**

В статье приведен обзор литературных данных о влиянии вегетативной нервной системы (ВНС) на течение беременности и развитие осложнений гестационного процесса, в частности, плацентарной дисфункции. Рассмотрены современные данные о структуре и функции ВНС и ее значениях в обеспечении адаптационных резервов.

The article contains an overview of published literature about the autonomic nervous system impact on pregnancy and its complications, including placental dysfunction. The structure and function of the autonomic nervous system and its importance in adaptive reserves providing are discussed.

**Ключевые слова:** вегетативная нервная система, плацентарная дисфункция, дистресс плода.

**Key words:** autonomic nervous system, placental dysfunction, fetal distress.

**Сведения об авторе**

**Воробей Людмила Игнатьевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Украинского государственного института репродуктологии Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, ул. Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. – М.: Медицина, 1975. – 130 с.
2. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалева Т.Г., Громыко Г.Л., Тышкевич О.В. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: Учебное пособие. – СПб.: Нордмед-Издат, 2000. – 32 с.
3. Аржанова О.Н., Чудинов Ю.В., Абрамченко В.В. Адренергическая система при беременности и в родах // Акушерство и гинекология – 1985. – № 8. – С. 3–6.
4. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 752 с.
5. Вихляева Е.М. Топическая диагностика нарушений маточно-плацентарного кровотока в антенатальной охране плода при синдроме плацентарной недостаточности // Вестн. АМН СССР. – 1987. – №4. – С. 28–34.
6. Водолазская Т.И. Хроническая внутриутробная гипоксия плода у женщин с привычным невынашиванием беременности и антенатальные критерии риска развития церебральных нарушений у новорожденных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1994. – 24 с.
7. Галеев А.Р., Игишева Л.Н., Казин Э.М. Вариабельность сердечного ритма у здоровых детей в возрасте 6–16 лет // Физиология человека. – 2002. – № 4. – С. 54–58.
8. Герасимович Г.И. О готовности организма женщины к родам // Физиология и патофизиология лимбико-ретикулярной системы. – М.: Медицина, – 1971. – С. 11–19.
9. Гулька О. Проблема вивчення вегетативного тону людини та формування груп досліджуваних. Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2014. – Випуск 67. – С. 252–259.
10. Дуда И.В., Маслова И.В. Холинергические механизмы в патогенезе нарушений и в регуляции функционального состояния матки // Регуляция родовой деятельности / Под. ред. Г.И. Герасимовича. – Минск, 1981. – С. 20–34.
11. Ермошенко Б.Г. Прогнозирование течения и исхода родов для матери и плода: Дис. ... д-ра мед. наук. – Краснодар, 1991 –189 с.
12. Касабулатов Н.М. Плацентарная недостаточность // Русс. мед. журн. – 2004. – № 13, Т. 12. – С. 808–811.
13. Костенкова Л.Ю. Состояние нервной системы у женщин в трех триместрах беременности. Комплексное неврологическое исследование / автореферат дис. кандидата медицинских наук: Оренбург, 2005 – 24 с.
14. Кушнир С.М. Вегетативная дисфункция и вегетативная дистония. Тверь, 2007. – 214 с.
15. Ломакин М.С., Арцимович Н.Г. Биологически активные вещества, ассоциированные с плацентой: обзор // Акуш. и гинекол. – 1991. – № 9. – С. 6–10.
16. Михайлова К.П. Влияние состояния вегетативной нервной системы на течение беременности, родов и состояние новорожденного // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2015. – 25 с.
17. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1999. – 448 с.
18. Назаренко Л.Г. Актуальні уявлення щодо проблеми не виношування вагітності // Жіночий лікар. – № 1. – 2013. – С. 36–42.
19. Парашук Ю.С., Грищенко О.В., Ляхно И.В. и др. Ведение беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности. – Харьков: Торнадо, 2001. – 116 с.
20. Поморцев А.В. Функциональное состояние беременной и ее плода при нормальном и осложненном течении беременности: Дис. ... д-ра мед. наук. – Краснодар, 1998. – 271 с.
21. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. – М.: МИА, 2004. – 393 с.
22. Рослый И.М., Шуляк Ю.А. Практическая биохимия. – М.: Боргес, 2004. – С. 166.
23. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. – М.: Медицина, 1991. – 271 с.
24. Серов В.Н., Маркин С.А. Критическое состояние в акушерстве. – М.: Медиздат. – 2003. – 704 с.
25. Серова О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин // Акуш. и гинекол. – 2001. – № 1. – С. 19–23.
26. Серов В.Н. Прогностическое значение вегетативной нервной системы и артериальной гипертензии у беременных с гестозом // В.Н. Серов, И.И. Стольников // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 4. – С. 19–23.
27. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству. – М.: Медицина, 2006. – 848 с.
28. Сидорова И.С., Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. – М.: Знание, 2000. – 127 с.
29. Тришкин А.Г., Артымук Н.В., Николаева Л.Б. Функциональная диагностика фетоплацентарной недостаточности // Росс. вестн. акуш.-гинеко. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 83–86.
30. Филинов А.Г., Брагина Л.Б. Функциональное состояние вегетативной нервной системы при нормально протекающем гестационном процессе // Медицинский альманах. – № 5. – 2012.
31. Хохлов В.П. Адаптационные и дизадаптационные процессы в кардиореспираторной системе при физиологической и осложненной беременности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: В.П. Хохлов. – Иркутск, 2007. – 39 с.
32. Шлик Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов / Ижевск: Изд. Удмурт. ун-та, 2009. – 259 с.
33. Эфендиева-Мустафаева Д.И. Профилактика осложнений беременности и родов у пациенток с ожирением и нейроциркуляторной дистонией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Моск. гос. мед.-стоматолог. ун-т, Москва, 2010. – 26 с.
34. Autonomic cardiovascular responses in pregnancy. A longitudinal study / E. Ekholm, S. Pihla, K. Antila, R. Erkkola // Cl. Auton. Res. – 1994. – Vol. 4. – P. 161–165.
35. Brooks V. Altered heart rate baroreflex during pregnancy: role of sympathetic and parasympathetic nervous systems / V. Brooks, C. Kane, D. van Winkle // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 273. – P. R960–R966.
36. Newbern D. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth / D. Newbern, M. Freemerk // Cur. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2011. – Vol. 18. – P. 409–416.
37. Remodelling at the maternal – fetal interface: relevance to human pregnancy disorders / J. Cartwright, R. Fraser, K. Leslie et al. // Reproduction. – 2010. – Vol. 140. – P. 803–813.
38. Serial respiratory adaptations and an alternate hypothesis of respiratory control in human pregnancy / T. Weissgerber, L. Wolf, W. Hopkins, G. Davies // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2006. – Vol. 153. – P. 39–53.
39. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during pregnancy / S. Robson, S. Hunter, R. Boys, W. Dunlop // Am. J. Physiol. – 1989. – Vol. 256. – P. H1060–H1065.
40. Zhang L. Prenatal hypoxia and cardiac programming // J. Soc. Gynec. Investing. – 2005. – P. 12–13.

Статья поступила в редакцию 05.06.2015

# Клинический взгляд на ведение беременных группы риска развития преэклампсии

П.Н. Веропотвелян<sup>1</sup>, А.Ю. Соломкина<sup>2</sup>, Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, Н.Ю. Троян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

<sup>2</sup>КУ «Криворожская городская клиническая больница № 2» ДООС»

Проведен обзор литературы по раннему развитию преэклампсии до 34 нед беременности, имеющей тяжелые и неблагоприятные исходы как для матери, так и для плода.

Представлены основные концепции патогенеза, а также обобщенные результаты систематических обзоров литературы последних лет. В соответствии с этим особое значение приобретает разработка предиктивной, превентивной и персонализированной системы ведения беременных группы высокого риска развития преэклампсии.

**Ключевые слова:** преэклампсия, прогноз, биомаркеры, профилактика.

Преэклампсия занимает особое место среди актуальных вопросов современной медицины. Артериальная гипертензия беременных является одной из наиболее распространенных форм патологии [1].

U. Anderson и соавторы (2012 г.) [2] отмечают, что развитие преэклампсии составляет 3–8%. В мире преэклампсию регистрируют ежегодно в 8,5 млн случаев. По данным исследователей (2010–2012 гг.), в развивающихся странах преэклампсия является одной из главных причин материнской смертности, в экономически развитых странах – занимает 2–3-е место в ее структуре (в общем 15–20%) [2, 3, 17].

E. Steegers (2010 г.) [4] сообщает, что эклампсия развивается в 2–3 случаях на 10 000 родов в странах Европы и США, в развивающихся странах – в 10–20 раз чаще. Интересные данные приводят S. Karumanchi, M. Lindheimer [5] – после перенесенной эклампсии риск развития преэклампсии при последующей беременности составляет 25%.

Преэклампсию определяют как специфическое для второй половины беременности осложнение, которое диагностируют при возникновении de novo артериальной гипертензии (АД > 140/90 мм рт.ст.) и протеинурии (свыше 0,3 г/сут) после 20 нед беременности. Раннее начало преэклампсии (до 32–34 нед беременности) и наличие признаков фетоплацентарной дисфункции должны использоваться как независимые критерии для обоснования тяжести преэклампсии (ВОЗ, Женева, 2011 г.) [1].

И. Сидорова, Н. Никитина (2014 г.) [9] отмечают, что несмотря на то что основные симптомы появляются только после 20–22 нед гестации, факты доказательной медицины, основанные на данных продолжительных многоцентровых исследований, демонстрируют то, что многие патофизиологические изменения развиваются в ранних сроках беременности. В связи с этим для прогнозирования, а в дальнейшем и диагностики преэклампсии, предложено множество биохимических и клеточных маркеров – ангиогенные факторы, плацентарные белки, свободный фетальный гемоглобин (HbF), маркеры почечной дисфункции эндотелия, метаболического статуса, окислительного стресса, гемолиза, воспаления и, кроме того, изменение показателей инструментальных исследований – эхографических и доплерометрических критериев.

S. Liu и соавторы (2011 г.), J. Uzan и соавторы [6, 7] в своих многоцентровых исследованиях выделяют факторы высокого риска развития тяжелой преэклампсии и эклампсии, которые можно представить по мере убывания значимости следующим образом:

- 1) антифосфолипидный синдром – отношение шансов (ОШ) 9,7; (95% доверительный интервал – ДИ 4,3–21,7);
- 2) заболевание почек – ОШ 7,8 (0,95% ДИ 2,2–28,2);
- 3) преэклампсия во время предыдущей беременности – ОШ 7,2 (95% ДИ 5,8–8,8);
- 4) первая беременность – ОШ 5,4 (95% ДИ 2,8–10,3);
- 5) хроническая артериальная гипертензия – ОШ 3,8 (95% ДИ 3,4–4,3);
- 6) сахарный диабет – ОШ 3,6 (95% ДИ 2,5–5,0);
- 7) многоплодие – ОШ 3,5 (95% ДИ 3,0–4,2);
- 8) отягощенная родословная (заболевание сердца и сосудов, инсульт у родственников 1-й степени родства) – ОШ 3,2 (95% ДИ 1,4–7,7);
- 9) метаболический синдром – ОШ 2,5 (95% ДИ 1,7–3,7);
- 10) преэклампсия у родственников 1-й степени родства (мать, сестра) – ОШ 2,3–2,6 (95% ДИ 1,8–3,6);
- 11) возраст старше 40 лет и моложе 18 лет – ОШ 1,96 (95% ДИ 1,3–2,8).

А также в литературе имеются сообщения о росте в последние годы числа женщин группы высокого риска в отношении преэклампсии после ЭКО, особенно при донации половых клеток, после гиперстимуляции яичников [8].

В публикациях описаны различные теории, ведущими считаются теории развития преэклампсии: иммунологическая, генетическая и теория ишемии плаценты вследствие поверхностной инвазии цитотрофобласта. Конечным звеном этиопатогенеза является дисфункция эндотелия с повышением проницаемости стенки сосудов, тромбофилий, артериальной гипертензией. Необходимо помнить, что артериальная гипертензия имеет большое компенсаторное значение (компенсация сниженного маточно-плацентарного кровотока за счет периферической вазоконстрикции).

Клинические проявления появляются, когда развивается дисфункция эндотелия и происходит активация воспалительных реакций в материнском организме в ответ на попадание в кровоток матери провоспалительных молекул, продуктов апоптоза, развития дисбаланса про- и антиангиогенных факторов. Однако снижение перфузии плацентарной ткани, которое возникает вторично в результате аномальной плацентации, недостаточно для развития преэклампсии. Необходимо учесть и то, что снижение плацентарного кровотока наблюдается при синдроме задержки развития плода у пациенток, не имеющих преэклампсию: в 1/3 числа беременностей, осложненных преждевременными родами, также была обнаружена аномальная плацентация и нарушение ремоделирования сосудов. Основываясь на изложенном выше, можно сделать заключение, что лишь сочетание сниженного плацентарного кровотока и определенных конституциональных особенностей матери, генетических, поведен-

ческих и экологических факторов может привести к развитию преэклампсии.

Но нужно помнить, что многие из этих факторов, приводящих к преэклампсии, являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [10]. В нескольких исследованиях M. Lazdam было установлено, что материнская эндотелиальная дисфункция возникает еще до клинических проявлений преэклампсии и сохраняется после родоразрешения до 3 лет в сосудах макроциркуляции и до 25 лет – в сосудах микроциркуляции [11]. Ряд исследователей [11, 13] считают, что повышение системных биомаркеров эндотелиальной дисфункции (в основном маркеров эндотелиального повреждения и воспаления) регистрируются в интервале от 6 нед до 20 лет после перенесенной преэклампсии.

В исследованиях ряда авторов рассматриваются вопросы, посвященные вкладу «опасного» отца в возникновение преэклампсии [13, 14]. Исследователи этой гипотезы сообщают, что преэклампсия является результатом иммунологической нетолерантности матери к антигенным детерминантам плода, имеющим отцовский генез. В этом плане в пользу важной роли антигенов отца свидетельствует повышение роли развития преэклампсии в следующих ситуациях:

- смена партнера перед наступлением настоящей беременности;
- короткий интервал между первым половым контактом и наступлением беременности (отсутствие экспозиции со спермой партнера);
- инсеминация, ЭКО донорской спермой (плод полуаллогенный для матери, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов);
- барьерные методы контрацепции вплоть до наступления беременности (отсутствие экспозиции со спермой партнера);
- развитие тяжелой преэклампсии, эклампсии у других женщин при беременности, наступившей от данного партнера (в анамнезе) [9].

G. Redman, I. Sargent [15] отмечают, что семенная жидкость содержит отцовские антигены главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex) – МНС I класса и TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$ ), индуцирующий регуляторные Т-клетки. Воздействие семенной жидкости вызывает формирование толерантности, специфичной к МНС I класса, к отцовским антигенам и накопление регуляторных Т-клеток в матке для успешной имплантации. В своих исследованиях Г. Сухих [13] установил, что в то же время на сперматозоидах экспрессируются антигены МНС II класса (HLA-DR), которые при вагинальной экспозиции индуцируют толерантность, специфичную к антигенам МНС II класса.

Приведенные факты прекоцепционно позволяют выделить пациенток группы высокого риска развития преэклампсии уже на самых ранних сроках беременности.

Одним из основных направлений исследований в последние годы считают определение плацентарных факторов у пациенток с преэклампсией для оценки их потенциальной роли в качестве неинвазивного метода прогнозирования или ранней диагностики преэклампсии. Возможно, что определенные белки, обнаруживаемые в системе кровотока матери при преэклампсии, также могут служить для этой цели [16]. Но в тоже время, как установили последние исследования, патология плацентации (неадекватность инвазии цитотрофобласта, отсутствие ремоделирования маточно-плацентарных артерий, обструктивные поражения сосудов) может также клинически проявляться синдромом задержки роста плода (СЗРП) без преэклампсии, преждевременными родами, поздними самопроизвольными выкидышами, отслойкой плаценты (так называемые great obstetrical syndromes) [25], что делает оценку плацентарных маркеров затруднительной.

В настоящее время одними наиболее важными маркерами прогнозирования преэклампсии является PAPP-A – неспецифический для преэклампсии плацентарный белок. При нормальном кариотипе плода снижение уровня PAPP-A в первом триместре беременности ассоциируется с повышенным риском развития преэклампсии, СЗРП и рождения маловесного ребенка [18, 19]. L. Roop и соавторы, K. Goetzing и соавторы информируют, что при его изолированном использовании в качестве скринингового теста прогностическая ценность составляет лишь 10–20% [20, 21]. В сочетании с доплерометрией кровотока в маточных артериях прогностическая ценность увеличивается до 60–70% (с 5% ложноположительным результатом).

PP-13 – плацентарный протеин, продуцируемый клетками трофобласта с ранних сроков беременности. Его концентрация постепенно увеличивается по мере прогрессирования беременности. Как отмечают И. Сидорова, Н. Никитина [9], функция этого белка не совсем ясна. Авторы предполагают, что он индуцирует апоптоз некоторых иммунных клеток матери, способствуя формированию толерантности к полуаллогенному плоду. При аномальной плацентации, свойственной преэклампсии, концентрация PP-13 снижена уже с первого триместра беременности.

По данным U. Anderson и соавторов (2012 г.) [2], его прогностическая ценность в плане развития преэклампсии в 11–14 нед составляет от 37% до 52%. Как указывают А. Khalil и соавторы (2012 г.) [22], при сочетании с показателями доплерометрии его прогностическая значимость возрастает до 66–77%.

Согласно исследованиям U. Anderson и соавторов (2011 г.) [23] в патогенезе преэклампсии может участвовать свободный (внеклеточный) фетальный гемоглобин Hb. Так, авторы у пациенток с преэклампсией в ткани плаценты обнаружили повышенные уровни  $\mu$ РНК, HbF, HbG – это высокореактивное соединение, которое способно привести к повреждению клеточных мембран.

Метаболиты HbF – гем и железо могут повреждать липиды, белки и ДНК путем прямого окисления и генерации активных форм кислорода. Гем также является провоспалительной молекулой, которая активизирует нейтрофильные гранулоциты. Проведенные исследования свидетельствуют, что в плазме и тканях имеется белок  $\alpha_1$ -микроглобулин ( $\alpha_1$ -МГ), который связывает и разрушает гем, обладает свойством поглощать свободные радикалы. В экспериментах *ex vivo* подтверждена патогенная роль HbF и защитная  $\alpha_1$ -МГ при преэклампсии.

Проведенные исследования HbF и  $\alpha_1$ -МГ в сроки беременности 10–16 нед имеют положительную прогностическую ценность в 69% случаев при 5% ложноположительном результате.

Множество проведенных исследований свидетельствуют, что преэклампсия сопровождается антиангиогенным состоянием, то есть снижением проангиогенных и повышением антиангиогенных факторов. Так, исследования J. Myers и соавторов (2013 г.) [24] установили, что за 4–5 нед до клинических проявлений в крови беременных выявляли достоверное повышение sFlt (растворимый тирозинкиназный рецептор VEGF) и sEng (растворимая форма эндоглина), достоверное снижение PlGF (плацентарный фактор роста) и VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста).

R. Thadhani и соавторы [25] также установили, что изменение концентрации sFlt-1, PlGF и VEGF в плазме или в сыворотке крови могут быть выявлены до развития симптомов преэклампсии. Согласно результатам 3 независимых исследований плазменные уровни про- и антиангиогенных факторов у пациенток с нормальным АД и женщин с преэклампсией существенно различаются [26]. Так, у пациенток с нор-



мальным АД уровень sFlt-1 в течение беременности оставался относительно стабильным и начинал меняться лишь в последние 6–8 нед, при этом отмечали его нарастание непосредственно перед родами. Данное увеличение отмечали гораздо более выраженным при беременности, осложненной преэклампсией, и оно могло быть выявлено примерно за 5–8 нед до возникновения симптомов заболевания.

VEGF стабилизирует эндотелиоциты и крайне важен для поддержания «здорового» фенотипа эндотелия сосудов в почках (необходим для процесса репарации клубочковых капилляров), печени и головном мозге. Дефицит VEGF может быть обусловлен несколькими причинами – избытком sFlt-1, полиморфизмом генов или анти-VEGF-антителами. V. Eremina и соавторы [27] сообщают, что введение блокаторов VEGF экспериментальным животным приводит к повреждению эндотелия клубочков почек с развитием протеинурии.

B. Young и соавторы [3] отмечают, что фенестрированный эндотелий, подобный гломерулярному, выявлен также в печеночных синусоидах, сосудистых сплетениях мозга, т.е. в органах, которые максимально поражаются при преэклампсии. sFlt-антагонист плацентарного (PlGF) и сосудистого эндотелиального (VEGF) факторов роста, связывая их в циркулирующей крови, блокирует их взаимодействие с рецепторами sFlt и секретируется, прежде всего, синцитиотрофобластом в материнский кровоток, что приводит к вазоконстрикции и развитию дисфункции эндотелия.

K. Wathen и соавторы [28] подтвердили, что повышение уровня этого фактора в кровотоке матери предшествует клиническим проявлениям и коррелирует с тяжестью преэклампсии. Из проведенного анализа множества публикаций следует, что PlGF по структуре гомологичен VEGF-A и, кроме того, является мощным ангиогенным фактором роста, который усиливает передачу сигнала от VEGF к его рецептору. PlGF стимулирует ангиогенез в условиях ишемии, воспаления и репарации. Блокада PlGF и VEGF у экспериментальных животных способствует развитию синдрома, подобного преэклампсии, что иллюстрирует о значимости функции эндотелия. Существенно то, что достоверное снижение концентрации PlGF у беременных отмечают достаточно рано, за 4–5 нед до развития преэклампсии, что позволяет считать данный фактор фактором риска.

R. Akolekar и соавторы (2011 г.) [29] отмечают, что прогностическая ценность изолированного определения PlGF в 11–14 нед беременности в качестве скринингового теста развития преэклампсии составляет 53–65%.

M. Olsson и соавторы [30] считают, что повышение прогностического числа до 82–88% дает сочетанное использование sFlt и PlGF в виде соотношения PlGF/sFlt. S. Verloren и соавторы [31] сообщают, что в некоторых странах разработаны автоматизированные методы анализа этих белков, но в то же время их роль в качестве прогностических маркеров в первом триместре беременности до конца не определена. По мнению других исследователей A. De Vivo и соавторов [32] – целесообразно использование PlGF/sFlt со второго триместра гестации, прогностическая ценность в этом случае достигает 89%.

Результаты по sEng совершенно противоречивы. Эндоглин (сД 105) считается гомодимерным трансмембранным гликопротеином, который экспрессируется главным образом на эндотелиоцитах и является корецептором TGF- $\beta$ . Он необходим для нормального развития сосудов, и его дефект может приводить к развитию некоторых сосудистых заболеваний, таких, как мальформации сосудов. sEng (свободная форма эндоглина, циркулирующая в кровотоке) усиливает травматизацию сосудов, опосредованное sFlt.

A. Maharaj и соавторы [33] установили, что чрезмерная экспрессия sFlt и sEng в эксперименте на животных вызывает локальный вазоспазм, гипертензию, эндотелиоз сосудов

тых сплетений и повышение проницаемости сосудов с отеком мозга, что при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) напоминает PRES-синдром.

I. Brosens и соавторы [34] сообщают, что изолированное определение sEng в качестве скринингового теста в 11–13 нед гестации дает прогностическую ценность не более 30%. В то же время, как отмечают другие исследователи (2012 г.) [2], при сочетании с доплерометрией и PlGF прогностическая ценность составляет 77,8% в плане ранней преэклампсии, ложноположительный результат не более 5%.

Принимая во внимание отсутствие высокочувствительного и специфического маркера, исследователи пришли к необходимости разработки математических моделей, которые сочетают несколько факторов для прогнозирования преэклампсии. Так, R. Akolekar и соавторы (2011 г.) [29] провели крупное исследование (33 602 женщины в сроке 11–14 нед беременности) по оцениванию ряда параметров (доплерометрия с определением пульсационного индекса в маточных артериях, среднее артериальное давление, сывороточный уровень PAPP-A, PlGF, PP-13, sEng, ингибин-A, активин-A, пентраксин-3, P-селектин). Прогностическая ценность для раннего начала преэклампсии составила 91%, прогнозирование преэклампсии с поздним началом (после 34 нед) оказалось возможным не более чем в 61% случаев. Не представляет особого интереса разработка моделей E. Wortelboer и соавторами [35] для оценки в первом триместре биохимических маркеров PAPP-A,  $\beta$ -ХГЧ, PlGF, дезинтегрин, ADAM-12 (асимметричный диметиларгинин – мощный эндогенный ингибитор продукции NO), так как прогностическая ценность его составила лишь 44% при 5% ложноположительном результате. Заслуживает внимания исследование F. Audibert и соавторов [36], в котором у 893 женщин в I триместре беременности оценивали пульсационный индекс в маточных сосудах при доплерометрии и определении биохимических показателей – PAPP-A, ингибина-A, PlGF, PP-13, ADAM-12,  $\beta$ -ХГЧ. Исследователи установили 100% прогностическую ценность при ложноположительном результате, не превышающем 10%. Авторы сообщают, что дополнительное исследование величин PP-13, ADAM-12 не улучшило прогноз.

Другие авторы – A. Odibo и соавторы (2011 г.) [37], проводившие комплексную оценку материнских доплерометрических показателей (пульсационный индекс) с уровнем в сыворотке PAPP-A, PP-B в 11–14 нед, представили прогноз ценности данной модели – 68%. Необходимо отметить, что идея различных авторов проведения доплерометрии с целью прогнозирования преэклампсии базируется на особенностях плацентации, характерной для данного осложнения беременности.

Недостаточность инвазивных свойств вневорсинчатого цитотрофобласта, отсутствие ремоделирования маточно-плацентарных артерий, сохранение в них мышечных и эластичных компонентов приводят к дисфункции кровоснабжения плаценты, существенному снижению маточно-плацентарного кровотока.

Использование доплерометрического исследования показывает и определяет скорость кровотока в маточных артериях: низкая конечная диастолическая скорость кровотока или персистенция ранней диастолической выемки (после 24 нед гестации) ассоциируются с неадекватной трофобластической инвазией [9].

В своей работе J. Spossen и соавторы [38] провели анализ обзорных результатов у 79 547 женщин с преэклампсией и 41 131 женщины с СЗРП. Этим всем пациенткам проведено доплерометрическое оценивание кровотока в маточных артериях в I и во II триместрах гестации.

В данном обзоре показано, что увеличение пульсационного индекса в маточных артериях в большей степени является предиктором преэклампсии, а не СЗРП. А также у пациенток группы высокого риска развития преэклампсии более точным предиктором этого осложнения считают билатеральную регистрацию диастолической выемки или повышение пульсационного индекса с билатеральными диастолическими выемками во II триместре.

Диагностическая прогностическая ценность данного исследования положительных результатов колебалась от 2% до 50% в группах с низким риском и увеличивалась до 17–70% в группах с высокой степенью риска развития преэклампсии.

А что касается других доплерометрических параметров (индекс резистентности, систоло-диастолическое отношение), то они имели более низкую прогностическую ценность.

Множество публикаций, касающихся изолированного использования доплерометрических параметров для прогнозирования преэклампсии и СЗРП в I и во II триместрах (11–16 нед) беременности, также имеют ограниченное значение.

Согласно результатам исследования А. Pilalis и соавторов [39], чувствительность повышения пульсационного индекса в маточных артериях более 95-го перцентилиа или равного ему для прогнозирования преэклампсии, раннего начала тяжелой преэклампсии, СЗРП и отслойки плаценты составили 21,4%; 33,5%; 17,7% и 44,6% соответственно.

По результатам других исследователей – М. Afrakhteh и соавторов (2014 г.) [40], чувствительность определения повышенных показателей пульсационного индекса во II триместре показала 47,7–48,8%, специфичность – 90,7%, прогностическая ценность положительного теста составила 58,9%, а прогностическая значимость отрицательного теста была 86,9%. Следовательно, на основании изучения множества публикаций с учетом современных результатов доказательной медицины представляется целесообразной разработка специальных скрининговых программ по прогнозированию преэклампсии с целью более полноценного обследования и современного начала профилактических мероприятий.

И. Сидорова, Н. Никитина (2014 г.) [9] рекомендуют в сроке 10–12 нед проводить первый скрининг, который включает:

а) тщательный сбор анамнеза с целью выявления факторов риска развития преэклампсии (возраст моложе 18 лет, первая беременность, наступление беременности после ЭКО, многоплодие, заболевание сердечно-сосудистой системы, печени, почек, метаболический синдром, сахарный диабет, антифосфолипидный синдром, тромбофилии, преэклампсия в анамнезе);

б) суточное мониторирование артериального давления;

в) определение биохимических маркеров PAPP-A, PLGF.

В случае наличия хотя бы одного из перечисленных факторов риска или патологических значений биохимических показателей пациентку относят к группе высокого риска раз-

вития ранней (до 34 нед), тяжелой преэклампсии и плацентарной дисфункции.

В настоящее время вопрос первичной профилактики является достаточно спорным и дискуссионным, но в то же время, основываясь на результатах доказательной медицины, пациенткам группы высокого риска развития преэклампсии для профилактики тяжелых осложнений можно рекомендовать препараты ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сут, фолиевой кислоты 5 мг/сут, антикоагулянты – по показаниям.

Начало медикаментозной профилактики преэклампсии должно предшествовать второй волне инвазии цитотрофобласта для создания благоприятных условий развития плаценты, т.е. не позднее 12–14 нед беременности, затем предлагать препараты ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сут, фолиевой кислоты 5 мг/сут, антикоагулянты – по показаниям. Начало медикаментозной профилактики преэклампсии должно предшествовать второй волне инвазии цитотрофобласта для создания благоприятных условий развития плаценты, т.е. не позднее 12–14 нед беременности, затем предлагать препараты ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сут, фолиевой кислоты 5 мг/сут, антикоагулянты – по показаниям. Начать профилактику следует с приема ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сут, фолиевой кислоты 5 мг/сут, антикоагулянтов – по показаниям. Начать профилактику следует с приема ацетилсалициловой кислоты 75 мг/сут, фолиевой кислоты 5 мг/сут, антикоагулянтов – по показаниям.

В случае обнаружения патологических показателей беременности относят к группе высокого риска развития преэклампсии, поэтому авторы [9] рекомендуют продолжение использования малых доз ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сут), назначение антикоагулянтных препаратов в профилактических дозах и, кроме того, препаратов магния для предупреждения гипомagneмии.

При раннем диагностировании клинических симптомов преэклампсии (до 34 нед гестации) или тяжелом ее течении при обнаружении патологических показателей 1-го или 2-го скрининга, т.е. 20–21 нед беременности, необходимо решить вопрос о целесообразности дальнейшего пролонгирования опасной беременности.

При угрозе преждевременных родов у женщин с сочетанной преэклампсией и плацентарной дисфункцией целесообразно назначать медикаментозное лечение, направленное на пролонгирование беременности.

Сохраняет свое значение профилактика респираторного дистресс-синдрома у плода с помощью глюкокортикоидов в сроке 24–34 нед беременности, а также профилактика эклампсии с помощью сульфата магния в дозах, рекомендованных ВОЗ (2011) и утвержденных клиническими протоколами по акушерской и гинекологической помощи Минздрава Украины.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, особое значение приобретает разработка профилактической, превентивной и персонализированной системы ведения беременных из группы высокого риска развития преэклампсии.

## Clinical look at management of pregnancy at risk of developing preeclampsia P.N. Veropotvelyan, A.Y. Solomkina, N.P. Veropotvelyan, N.Y. Troyan

A review of the literature of the early development of pre-eclampsia before 34 weeks with severe and adverse outcomes for both mother and fetus is made.

Main conceptions of pathogenesis are given as well as summarized data of systematic reviews of literature in recent years. In accordance with this it is particularly important to develop a predictive, preventive and personalized system for pregnant women of the group with high risk of preeclampsia.

**Key words:** preeclampsia, prognosis, biomarkers, prevention.

## Клінічний погляд щодо ведення вагітних групи ризику розвитку преєклампсії П.М. Веропотвелян, А.Ю. Соломкіна, М.П. Веропотвелян, Н.Ю. Троян

Проведений огляд літератури з раннього розвитку преєклампсії до 34 тиж вагітності, яка має важкі і несприятливі наслідки як для матері, так і для плода.

Представлені основні концепції патогенезу, а також узагальнені результати систематичних оглядів літератури останніх років. Відповідно до цього особливого значення набуває розробка превентивної, превентивної та персоналізованої системи ведення вагітних групи високого ризику розвитку преєклампсії.

**Ключові слова:** преєклампсія, прогноз, біомаркери, профілактика.

Сведения об авторах

- Веропотвелян Петр Николаевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564)92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua
- Соломкина Алла Юрьевна** – КУ «Криворожская городская клиническая больница №2», 50000, г. Кривой Рог, пр. Победы, 2, тел.: (0564) 65-51-56
- Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564)92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua
- Троян Наталья Юрьевна** – КУ «Криворожская городская клиническая больница №2», 50000, г. Кривой Рог, пр. Победы, 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World Health Organization. WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-eclampsia and Eclampsia. Geneva 2011.
- Anderson U.D., Olsson M.G., Kristensen K.H., Åkerström B., Hansson S.R. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta* 2012; 33: Suppl: 42–47.
- Young B.C., Levine R.J., Karumanchi S.A. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol* 2010; 5: 173–192.
- Stegers E.A., von Dadelszen P., Duvékot J.J., Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet* 2010; 376:9741: 631–644.
- Karumanchi S.A., Lindheimer M.D. Advances in the understanding of eclampsia. *Curr Hypertens Rep.* – 2008; 10: 4: 305–312.
- Liu S., Joseph K.S., Liston R.M., Bartholomew S., Walker M., Leon J.A., Kirby R.S., Sauve R., Kramer M.S. Maternal Health Study Group of Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada). Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 5: 987–994.
- Uzan J., Carbonnel M., Piconne O., Asmar R., Ayoubi J.-M. Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis and management. *Vascular health and risk management* 2011; 7: 467–474.
- Стародубов В.И., Суханова Л.П. Репродуктивные проблемы демографического развития России. – М.: ИД Менеджер здравоохранения, 2012.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А. Препаративный, превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии //Рос. вестник акуш.-гинеколог. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 44–49.
- Roberts J.M., Hubel C.A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009; 30: 32–37.
- Lazdam M., Davis E.F., Lewandowski A.J., Worton S.A., Kenworthy Y., Kelly B., Leeson P. Prevention of vascular dysfunction after preeclampsia: a potential long-term outcome measure and an emerging goal for treatment. *J Pregnancy.* – 2012; 2012: 704146. Published online Dec 8, 2011. doi: 10.1155/2012/704146
- Evans C.S., Gooch L., Flotta D., Lykins D., Powers R.W., Landsittel D. et al. Cardiovascular system during the postpartum state in women with a history of preeclampsia. *Hypertension.* 2011; 58(1): 57–62.
- Преэклампсия: Руководство / Под ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
- Dekker G., Robillard P.Y., Roberts C. The etiology of preeclampsia: the role of the father. *J Reprod Immunol* 2011; 89: 2: 126–132.
- Redman C.W., Sargent I.L. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 6: 534–543.
- Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Djellenbach R. et al. Potential markers of preeclampsia – a review. *J Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 70.
- Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Смородская Е.П. Современные подходы к диагностике преэклампсии //Здоровье женщины. – 2013. – № 8 (84). – С. 79–84.
- Odibo A.O., Zhong Y., Longtine M., Tuuli M., Odibo L., Cahill A.G., Macones G.A., Nelson D.M. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta* 2011; 32: 4: 333–338.
- Ranta J.K., Raatikainen K., Romppanen J., Pulkki K., Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 157:1:48–52.
- Poon L.C., Maiz N., Valencia C., Plasencia W., Nicolaides K.H. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:1: 23–33.
- Goetzinger K.R., Singla A., Gerkowicz S., Dicke J.M., Gray D.L., Odibo A. O. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free beta-hCG. *Prenat Diagn* 2010; 30: (12–13): 1138–1142.
- Eremina V., Sood M., Haigh J., Nagy A., Lajoie G., Ferrara N., Gerber H.P., Kikkawa Y., Miner J.H., Quaggin S.E. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; 111: 5: 707–716.
- Anderson U.D., Olsson M.G., Rutardottir S., Centlow M., Kristensen K.H., Isberg P.E., Thiianathan B., Akerström B., Hansson S.R. Fetal hemoglobin and  $\alpha$ 1-microglobulin as first – and early second-trimester predictive biomarkers for preeclampsia. *Am J Obstet Gynec* 2011; 204: 6: 520.e1-5.
- Myers J.E., Kenny L.C., McCowan L.M., Chan E.H., Dekker G.A., Poston L., Simpson N.A., North R.A. SCOPE consortium. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm preeclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. *BJOG* 2013; 120: 10:1215–1223.
- Thadhani R., Mutter W.P., Wolf M. et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 770–775.
- Chaiworapongsa T., Romero R., Kim Y.M. et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 3-18.
- Eremina V., Sood M., Haigh J., Nagy A., Lajoie G., Ferrara N., Gerber H.P., Kikkawa Y., Miner J.H., Quaggin S.E. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; 111: 5: 707–716.
- Wathen K.A., Tuutti E., Stenmun U.H., Alfthan H., Halmesmaki E., Finne P., Ylikorkala O., Vuorela P. Maternal serum-soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91: 1: 180–184.
- Akolekar R., Syngelaki A., Sarquis R., Zvanca M., Nicolaides K.H. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 1: 66–74.
- Olsson M.G., Olofsson T., Tapper H., Akerström B. The lipocalin alpha1-microglobulin protects erythroid K562 cells against oxidative damage induced by heme and reactive oxygen species. *Free Radic Res* 2008; 42: 8: 725–736.
- Verlohren S., Galindo A., Schlembach D., Zeisler H., Herraiz I., Moerli M.G., Pape J., Dudenhausen J.W., Denk B., Stepan H. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 2:161.e1-161.e11.
- De Vivo A., Baviera G., Giordano D., Todarello G., Corrado E., Anna R. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynec Scand* 2008; 87: 8: 837–842.
- Maharaj A.S., Walshe T.E., Saint-Geniez M., Venkatesha S., Maldonado A.E., Himes N.C., Matharu K.S., Karumanchi S.A. D'Amore P.A. VEGF and TGF-beta are required for the maintenance of the choroid plexus and ependyma. *J Exp Med* 2008; 205:2: 491–501.
- Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse L., Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynec* 2011; 204: 3: 193–201.
- Wortelboer E.J., Koster M.P., Cuckle H.S., Stoutenbeek P.H., Schielen P.C., Visser G.H. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset preeclampsia. *BJOG* 2010; 117: 11: 1384–1389.
- Audibert E, Boucoiran I., An N., Aleksandrov N., Delvin E., Bujold E., Rey E. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynec* 2010; 203:4: 383.e1-8.
- Odibo A.O., Zhong Y., Goetzinger K.R., Odibo L., Bick J.L., Bower C.R., Nelson D.M. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia. *Placenta* 2011; 32: 8: 598–602.
- Cnossen J.S., Morris R.K., ter Riet G., Mol B.W., van der Post J.A., Coomarasamy A., Zwinderman A.H., Robson S.C., Bindels P.J., Kleijnen J., Khan K.S. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178: 6: 701–711.
- Pilalis A., Souka A.P., Antsaklis P., Basayiannis K, Benardis P., Haidopoulos D., Papantoniou N., Mesogitis S., Antsaklis A. Screening for preeclampsia and small for gestational age fetuses at the 11–14 weeks scan by uterine artery Dopplers. *Acta Obstet Gynec Scand* 2007; 86: 5: 530–534.
- Afrakhteh M., Moieni A., Taheri M.S., Haghghatkhah H.R., Fakhri M., Masoom N. Uterine Doppler velocimetry of the uterine arteries in the second and third trimesters for the prediction of gestational outcome. *Rev Bras Gynec Obstet* 2014; 36: 1: 35–39.

Статья поступила в редакцию 02.12.2014



# Ефективність препарату Біолектра Магnezіум Дірект при лікувально-профілактичних заходах у вагітних з преєклампсією

Г.І. Резніченко, Ю.М. Бессарабов, В.Ю. Потебня, К.І. Коваленко

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Метою дослідження було оцінювання клінічної ефективності застосування препарату Біолектра Магnezіум Дірект у лікуванні вагітних з преєклампсією.

Обстежено 104 жінки віком 21–35 років у терміні вагітності 29–37 тиж, у 64 з яких діагностована преєклампсія легкого ступеня. Основна група – 30 жінок з преєклампсією, які отримували препарат Біолектра Магnezіум Дірект, група порівняння – 34 вагітних, які не отримували препарати магнію, контрольна група – 40 жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Установлено, що у жінок з преєклампсією в порівнянні з групою з фізіологічним перебігом вагітності спостерігається зниження рівня магнію у сироватці крові, напруження катехоламіндепонуальної функції еритроцитів і підвищення тривожності, невротизації та депресії на фоні виснаження стресостійкості.

Застосування в комплексі лікувальних заходів жінкам з преєклампсією легкого ступеня препарату Біолектра Магnezіум Дірект дозволяє відновити рівень магнію у сироватці крові до значень при фізіологічному перебігу вагітності, нормалізувати зміни катехоламіндепонуальної функції еритроцитів та психологічного стану жінок і, тим самим, знизити відсоток ускладнень під час вагітності та пологів, зменшити захворюваність і суттєво вплинути на частку уражень нервової системи у їх новонароджених.

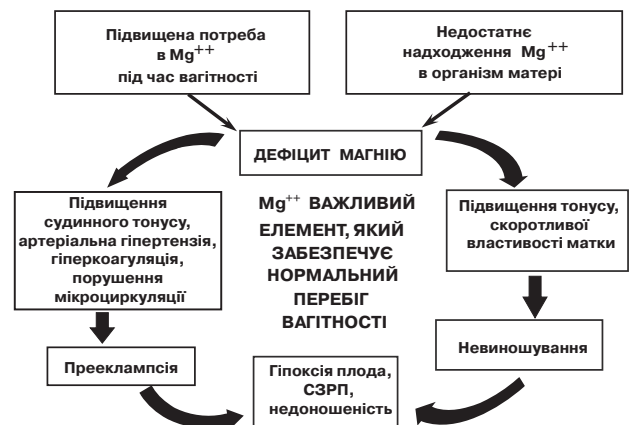
**Ключові слова:** преєклампсія, лікування, Біолектра Магnezіум Дірект.

Збереження здоров'я жінок і дітей є першочерговим завданням в умовах від'ємного приросту населення в Україні [12, 14, 15]. Особливої уваги при цьому заслуговує питання запобігання ускладненням під час вагітності, таким, як преєклампсія, оскільки вона є однією з головних причин материнської і перинатальної смертності [1, 5–7, 19].

У разі преєклампсії розвиваються патологічні зміни у фетоплацентарному комплексі у вигляді дисфункції плаценти, що призводить до зменшення матково-плацентарного і фетоплацентарного кровотоку, погіршення метаболізму та порушення процесів дозрівання плаценти [10, 20]. Ці порушення знижують компенсаторно-приспосувальні можливості фетоплацентарної системи, уповільнюють ріст і розвиток плода, внаслідок чого навіть у випадках сприятливого закінчення пологів у жінок з преєклампсією, у новонародженого тривалий час спостерігаються залишкові ураження різних органів і систем, особливо, перинатальні ураження нервової системи [12, 15, 16].

Літературні та клінічні дані свідчать, що на сучасному етапі розвитку медичної науки вилікувати преєклампсію неможливо, а при проведенні вчасних профілактичних заходів можна попередити розвиток тяжких її проявів [1, 6, 7].

Складність патогенетичних механізмів розвитку преєклампсії, труднощі у проведенні медикаментозної корекції



Мал. 1. Прояви дефіциту магнію у вагітних

порушень в системі мати–плацента–плід зумовлюють актуальність і необхідність пошуку профілактичних заходів з метою зниження частоти та тяжких її наслідків для вагітної та плода [7, 22].

Останнім часом особливу увагу у розвитку патофізіологічних реакцій при багатьох патологічних станах приділяють дефіциту магнію [2, 8, 18, 23]. Так, фізіологічна потреба в магнії у жінок складає 300 мг на добу, а при стресових ситуаціях і під час вагітності вона зростає в 1,5–2 рази [4, 9, 11, 21]. Дефіцит магнію проявляється у вигляді нейром'язових порушень, підвищення судинного тонусу та судом, хронічної фізичної та розумової втоми, роздратованості, міалгії.

Гіпомagneмія супроводжується розвитком ускладнень під час вагітності та пологів (мал. 1), таких, як преєклампсія, невиношування вагітності, порушення розвитку плода [11, 16, 17, 20], що спонукає до пошуку шляхів їх профілактики.

**Мета дослідження:** оцінювання клінічної ефективності застосування препарату Біолектра Магnezіум Дірект у лікувально-профілактичних заходах у вагітних з преєклампсією.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ході дослідження було обстежено 104 жінки віком 21–35 років у терміні вагітності 29–37 тиж, у 64 з яких діагностована преєклампсія легкого ступеня.

Усі пацієнтки були обстежені згідно зі стандартами, затвердженими Наказом МОЗ України від 31.12.04 № 676 [3]. У них було вивчено преморбідний фон; визначено психологічні тенденції, для чого було проведено оцінювання особистісної тривожності за шкалою Спілберга–Ханіна і тестом М. Люшера, визначено рівень невротизації за методикою Л.І. Вассермана, рівень депресії за шкалою Бека; досліджено вміст магнію у сироватці крові та катехоламіндепонуальну функцію еритроцитів цитохімічно за методикою А.І. Ман-

Ситуативна і особистісна тривожність, рівень невротизації та депресії у вагітних

Показники	Жінки фізіологічним перебігом вагітності (n=40)	Жінки з преєклампсією легкого ступеня		
		До лікування (n=64)	Після лікування без застосування препарату магнію (n=34)	Після лікування з включенням препарату Біолектра Магnezіум Дірект (n=30)
Інтенсивність тривоги, бали	3,68±0,24	5,33±0,18	4,75±0,3*	3,75±0,3#
Оцінка стану ситуативної тривожності	40,48±0,72	44,83±0,62*	44,69±0,83*	41,08±0,77#
Оцінка стану особистісної тривожності за шкалою Спілберга–Ханіна	40,4±0,7	43,6±0,8*		
Рівень невротизації за методикою Л.І. Вассермана	7,3±0,4	12,5±0,5*	11,2±0,8*	8,3±0,7#
Рівень депресії за шкалою Бека	5,3±0,5	10,1±0,5*	9,2±0,6*	6,7±0,6#

Примітки: \* – достовірна різниця (P<0,05) в порівнянні з фізіологічним перебігом вагітності; # – достовірна різниця (P<0,05) в порівнянні з групою до лікування; \* – достовірна різниця (P<0,05) в порівнянні з групою після лікування без застосування препарату магнію.

дарь, Д.П. Кладієнко [1986]. Отримані результати оброблені методом варіаційної статистики за допомогою стандартних комп'ютерних програм.

Основну групу склали 30 жінок з преєклампсією легкого ступеня, які в комплексному лікуванні отримували препарат Біолектра Магnezіум Дірект по 1 порошку 1 раз на добу протягом 2 тиж 2 курси з інтервалом 2-3 тиж; у групу порівняння були включені 34 жінки з преєклампсією легкого ступеня, які в комплексі терапевтичних заходів не отримували препарати магнію; в контрольну групу ввійшли 40 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

Результати наших попередніх досліджень свідчать про наявність вегетативних дисфункцій у вагітних [13]. У їхньому розвитку суттєву роль відіграє негативний вплив навколишнього середовища та наявність стресів. При цьому важливим є підбір оптимального препарату, який би міг швидко нормалізувати процеси збудження та відновити гомеостаз організму вагітної. Вибір препарату Біолектра Магnezіум Дірект і був зумовлений тим, що складова препарату – оксид магнію – забезпечує швидку дію, що коригує дефіцит магнію за рахунок найменшої маси сполуки серед усіх сполук магнію та унікальної форми випуску для швидкого всмоктування у вигляді мікрогранульованого порошку в стіках, який застосовують безпосередньо в роту порожнину.

Оксид магнію є найбільш стійкою сполукою, оскільки не руйнується і не зв'язується з іншими речовинами в кислому середовищі шлунка. Одна доза препарату містить найбільшу кількість іонів магнію з усіх препаратів магнію – 300 мг, що складає добову дозу (біодоступність сягає понад 80%) та має найкращу комплаєнтність за рахунок смакових якостей.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Жінки в групах не відрізнялись за анамнестичними, антропометричними та віковими даними і були переважно першовагітними.

При визначенні психологічних тенденцій у вагітних, результати яких представлені в табл. 1, встановлено, що у жінок з преєклампсією легкого ступеня відзначали статистично достовірно вищі рівні як ситуативної, так і особистісної тривожності в порівнянні з пацієнтками з фізіологічним перебігом вагітності.

Оскільки особистісна тривожність формується в ранньому віці і має певну стабільність, то отримані дані дозволяють висловити думку про те, що підвищена особистісна тривожність є фоном, на якому розвивається таке ускладнення вагітності, як преєклампсія. За наявності стресової ситуації вагітні з підвищеною особистісною тривожністю неадекватно

реагують на фактори навколишнього середовища, що призводить до психічного напруження та змін у діяльності нервової системи і, в першу чергу, до розвитку преєклампсії.

У вагітних з преєклампсією відзначали статистично достовірно вищий рівень невротизації порівняно з групою жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Якщо інтегральний показник невротизації за Л.І. Вассерманом у контрольній групі пацієнток відповідав низькому рівню, то вагітні з преєклампсією виявляли невротизацію середнього ступеня тяжкості. Це свідчить про зростання у них емоційної збудливості, в результаті чого виникають негативні переживання, такі, як тривожність, напруження, подразливість, розгубленість. Виникає іпохондрична фіксація на соматичних відчуттях і особистих недоліках, в тому числі й тих, що стосуються перебігу вагітності. Це може бути фоном, на якому розвивається преєклампсія.

У вагітних з преєклампсією спостерігали також статистично достовірно вищий рівень інтегрального показника депресії за шкалою Бека у порівнянні з вагітними з фізіологічним перебігом вагітності. Жінки з фізіологічним перебігом вагітності в середньому не виявляли ознак депресії. При цьому середній бал оцінки за шкалою Бека у вагітних з преєклампсією відповідав стану субдепресії, яка може бути провокувальним фактором у розвитку преєклампсії.

Таким чином, у вагітних з преєклампсією встановлено підвищення тривожності, невротизації та депресії, а це, в свою чергу, може бути провокувальним фактором розвитку патологічного стану.

Як видно з даних табл. 1, через 1 міс від початку лікування у вагітних з преєклампсією відзначається зменшення тривожності, невротизації та депресії. Проте лише у вагітних, які отримували препарат Біолектра Магnezіум Дірект, ці зміни носили достовірний характер, а середні значення психотестування наближались до значень, отриманих у пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності. Це свідчить про позитивний вплив препарату Біолектра Магnezіум Дірект на психологічний стан вагітних з преєклампсією.

Дослідження катехоламіндепонувальної функції еритроцитів – як маркера стресогенності у вагітних та вмісту магнію у сироватці крові (табл. 2) показало, що у вагітних з преєклампсією достовірно збільшується відсоток еритроцитів з кількістю включень катехоламінів понад 10 та знижується частка клітин з меншою ніж 10 кількістю включень та клітин без включень у порівнянні з жінками з фізіологічним перебігом вагітності. Це свідчить про напруження катехоламіндепонувальної функції еритроцитів, яка при подальших негативних змінах може виснажитись, та також свідчить про наявність хронічного стресу у цієї групи жінок.

Катехоламіндепонувальна функція еритроцитів та рівень магнію у вагітних

Показники	Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності (n=15)	Жінки з преєклампсією легкого ступеня		
		До лікування (n=30)	Після лікування без препарату магнію (n=15)	Після лікування з включенням препарату Біолектра Магnezіум Дірект (n=15)
% клітин, що містять	>10 включень	30,9±1,0	38,2±0,63*	36,6±0,8*
	<10 включень	57,4±1,1	53,2±0,7*	53,8±0,9
Пилоподібні включення, %	0,53±0,19	1,67±0,1*	1,6±0,2*	0,6±0,2#
% клітин без включень	11,1±0,6	7,0±0,3*	8,0±0,5*	10,8±0,6#
Вміст магнію, ммоль/л	0,91±0,05	0,61±0,04*	0,71±0,05*	0,87±0,05#

Примітки: \* – достовірна різниця (P<0,05) в порівнянні з групою з фізіологічним перебігом вагітності; # – достовірна різниця (P<0,05) в порівнянні з групою до лікування; \* – достовірна різниця (P<0,05) в порівнянні з групою без застосування препарату магнію.

Визначення рівня магнію у сироватці крові вагітних (табл. 2) показало суттєве зниження його вмісту у жінок з преєклампсією у порівнянні з групою пацієнток з фізіологічним перебігом вагітності, що підтверджує важливу роль дефіциту магнію у розвитку преєклампсії.

З даних табл. 2 видно, що через 1 міс від початку лікування у жінок з преєклампсією легкого ступеня спостерігались позитивні зміни в катехоламіндепонувальній функції еритроцитів. У вагітних, які в комплексному лікуванні преєклампсії додатково отримували препарат Біолектра Магnezіум Дірект, достовірно зменшувався відсоток еритроцитів з кількістю включень катехоламінів більше 10 та підвищувалась частка клітин з меншою ніж 10 кількістю включень і клітин без включень, що свідчить про зниження у них напруження катехоламіндепонувальної функції еритроцитів.

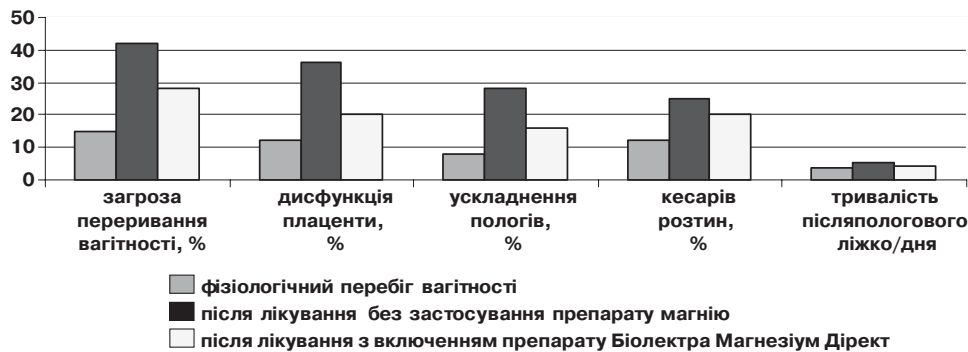
Через 1 міс від початку лікування у жінок, які застосовували в комплексній терапії препарат Біолектра Магnezіум Дірект, спостерігали підвищення вмісту магнію у сироватці крові до значень, аналогічних у групі з фізіологічним пе-

ребігом вагітності, тоді як у вагітних, які не застосовували препарати магнію, цього не відбувалось.

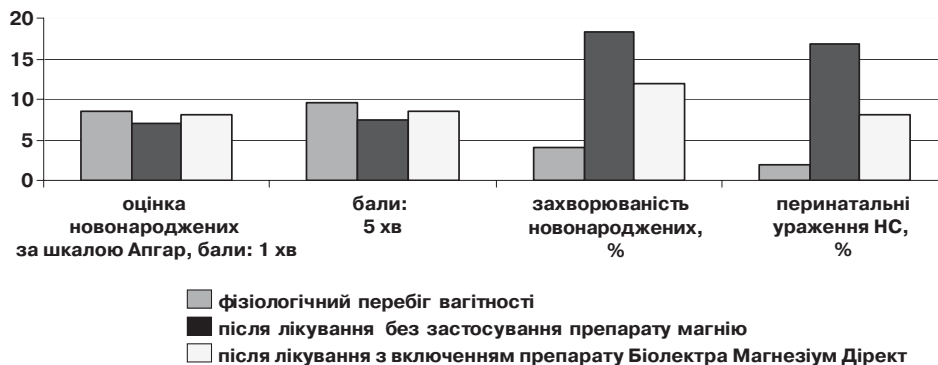
Для оцінювання клінічної ефективності застосування препарату Біолектра Магnezіум Дірект у вагітних з преєклампсією легкого ступеня було проведено динамічне спостереження за ними протягом вагітності та пологів, результати якого наведені на мал. 2.

Як видно з мал. 2, у групі жінок, які додатково застосовували в комплексному лікуванні преєклампсії препарат Біолектра Магnezіум Дірект, було менше ускладнень вагітності, плацентарної недостатності, загрози переривання вагітності та преєклампсії. Зменшення частоти ускладнень під час вагітності, безперечно, вплинуло і на зниження відсотку ускладнень в пологах та оперативних втручань (мал. 2).

Новонароджені у породілей, які отримували препарат Біолектра Магnezіум Дірект у лікуванні преєклампсії, мали нижчу захворюваність, при цьому на особливу увагу заслуговує суттєве зменшення частки уражень нервової системи (мал. 3).



Мал. 2. Перебіг вагітності та перебіг пологів залежно від проведеного лікування



Мал. 3. Стан новонароджених залежно від проведеного лікування



Таким чином, проведені біохімічні, психологічні дослідження та аналіз отриманих результатів свідчать, що незастосування препаратів магнію в терапії жінок з преєклампсією легкого ступеня не дозволяє протягом лікування нормалізувати виявлені патогенетичні зміни, відновити вміст магнію, психічний стан вагітних та знизити інтенсивність тривоги, і тим самим перервати патологічне коло порушень гомеостазу, що збільшує вірогідність розвитку подальших ускладнень.

Цього можливо досягти лише за рахунок додаткового призначення в комплексній терапії вагітних з преєклампсією препарату Біолектра Магnezіум Дірект, що дає змогу отримати позитивний клінічний ефект, відновити рівень магнію в сироватці крові та завдяки цьому нормалізувати порушення їхнього психічного статусу.

Отримані результати переконливо доводять доцільність додаткового призначення в комплексі лікувальних заходів жінкам з преєклампсією препарату Біолектра Магnezіум Дірект, оскільки дає можливість зменшити частоту ускладнень в період вагітності та пологів, покращити стан здоров'я новонароджених і, особливо, вплинути на зниження у них частоти перинатальних уражень нервової системи.

Усе наведене вище дозволяє рекомендувати препарат Біолектра Магnezіум Дірект до широкого впровадження в акушерську практику для проведення лікувально-профілактичних заходів жінкам під час вагітності не лише при магнійдефіцитних станах, преєклампсії, невиношуванні

вагітності, плацентарній недостатності, але і при підвищенні стресогенності.

## ВИСНОВКИ

1. У вагітних з преєклампсією легкого ступеня спостерігається підвищення тривожності, невротизації й депресії, напруження катехоламіндепонувальної функції еритроцитів та достовірне зниження вмісту магнію в сироватці крові, що, очевидно, може бути провокувальним фактором розвитку преєклампсії.

2. Застосування в комплексі лікувальних заходів жінкам з преєклампсією легкого ступеня препарату Біолектра Магnezіум Дірект дозволяє відновити рівень магнію у сироватці крові до значень при фізіологічному перебігу вагітності, нормалізувати зміни катехоламіндепонувальної функції еритроцитів та психологічного стану жінок і, тим самим, знизити відсоток ускладнень під час вагітності, таких, як загроза переривання, дисфункція плаценти, та під час пологів і кесарева розтину, зменшити захворюваність новонароджених і суттєво вплинути на зниження частки перинатальних уражень нервової системи.

3. Отримані результати дозволяють рекомендувати до широкого застосування препарат Біолектра Магnezіум Дірект вагітним у комплексі лікувально-профілактичних заходів при магнійдефіцитних станах, преєклампсії, невиношуванні вагітності, плацентарній недостатності та підвищеній стресогенності.

## Эффективность препарата Биолектра Магnezіум Директ при лечебно-профилактических мероприятиях у беременных с преєклампсией

**Г.И. Резниченко, Ю.Н. Бессарабов, В.Ю. Потеня, Е.И. Коваленко**

Целью исследования была оценка клинической эффективности применения препарата Биолектра Магnezіум Директ в лечении беременных с преєклампсией.

Обследовано 104 женщины в возрасте 21–35 лет со сроком беременности 29–37 нед, у 64 из которых диагностирована преєклампсия легкой степени. Основная группа – 30 женщин с преєклампсией, которые применяли препарат Биолектра Магnezіум Директ, группа сравнения – 34 беременных, которые не применяли препараты магния, контрольная группа – 40 женщин с физиологическим течением беременности.

Установлено, что у женщин с преєклампсией по сравнению с группой с физиологическим течением беременности наблюдается снижение уровня магния в сыворотке крови, напряжение катехоламиндепонирующей функции эритроцитов и повышение тревожности, невротизации и депрессии на фоне истощения стрессоустойчивости. Применение в комплексе лечебных мероприятий женщинам с преєклампсией легкой степени препарата Биолектра Магnezіум Директ позволяет восстановить уровень магния в сыворотке крови до значений при физиологическом течении беременности, нормализовать изменения катехоламиндепонирующей функции эритроцитов и психологического состояния женщин и, тем самым, снизить процент осложнений во время беременности и родов, уменьшить заболеваемость и существенно повлиять на процент пораженной нервной системы у их новорожденных.

**Ключевые слова:** преєклампсия, лечение, Биолектра Магnezіум Директ.

## Effectiveness of Biolectra Magnesium Direct for treatment of pregnant women with preeclampsia

**G.I. Reznichenko, Yu.M. Bessarabov, V.Yu. Potebnya, K.I. Kovalenko**

The objective of the investigation was the assessment of clinical effectiveness of the use of Biolectra Magnesium Direct for treatment of pregnant women with preeclampsia.

104 women aged 21–35 years in the period of 29–37 weeks of pregnancy have been examined. 64 pregnant women with mild preeclampsia were among them. Main group consisted of 30 women with preeclampsia, who received Biolectra Magnesium Direct; comparison group consisted of 34 pregnant women who didn't receive magnesium medications; control group consisted of 40 women with physiological course of pregnancy.

It was found, that there was a decreased level of magnesium in blood serum, tension of catecholamindepoting function of RBC and increased situational anxiety, depletion of stress resistance in women with preeclampsia, in comparison with a group of women with physiological course of pregnancy.

The use of Biolectra Magnesium Direct in the complex treatment of women with mild preeclampsia permits to restore the level of magnesium in blood serum to the values seen at physiological course of pregnancy, permits to normalize changes of catecholamindepoting function of RBC and the psychological status of women and, thereby, to reduce the rate of complications during pregnancy and deliveries, to reduce morbidity and to affect significantly on the proportion of affections on the nervous system in their newborns.

**Key words:** preeclampsia, treatment, Biolectra Magnesium Direct.

## Сведения об авторах

**Резниченко Галина Ивановна** – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования», 69065, г. Запорожье, ул. Дудикина, 9; тел.: (061) 224-36-34

**Бессарабов Юрий Николаевич** – КУ «Родильный дом № 4», 69065, г. Запорожье, ул. Дудикина, 9; тел.: (061) 224-36-79

**Потеня Вадим Юрьевич** – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования», 69065, г. Запорожье, ул. Дудикина, 9; тел.: (061) 224-36-34

**Коваленко Екатерина Игоревна** – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования», 69065, г. Запорожье, ул. Дудикина, 9; тел.: (061) 224-36-34

# Бі<sup>Mg<sup>2+</sup></sup>лектра

**СУЧАСНИЙ ВИСОКОДОЗОВАНИЙ МАГНІЙ**  
для зниження частоти акушерських та соматичних ускладнень у 82% випадків<sup>1</sup>

## Лікування та профілактика<sup>1,2</sup>

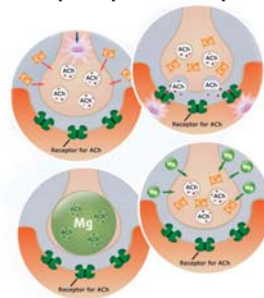
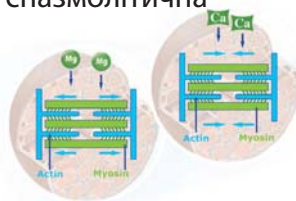
- магнійдефіцитних станів
- прееклампсії
- невиношування, в т.ч. звичне  
*в 2 рази зниження частоти*
- плацентарної дисфункції  
*в 2 рази зниження частоти*
- народження недоношених дітей
- перинатальних уражень нервової системи  
*в 2,5 рази зниження частоти*

## Переваги

- забезпечує добову потребу в 1 прийомі:  
*Біолектра Фортіссімум – 365 Mg<sup>2+</sup> з 15 років*  
*Біолектра Дірект – 300 мг Mg<sup>2+</sup> з 13 років*  
*Біолектра Форте – 243 мг Mg<sup>2+</sup> з 6 років*
- має найменшу масу сполуки –  
біодоступність 80%<sup>2</sup>
- зручно дотримуватися режиму – *1 р/д*
- короткий міл курс прийому – *2 тижні*
- німецька якість

## Дії<sup>1,2</sup>

- спазмолітична
- токолітична
- нейропротекторна
- антигіпоксична



має інноваційну форму випуску - мікрогранули



*1 раз на добу*



## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцовский Б.М. Интенсивное наблюдение и лечение при позднем гестозе / Б.М. Венцовский, Я.М. Витовский: под ред. Б.М. Венцовского, Г.К. Степанковской // Акушерство и гинекология. Неотложная помощь. – М.: Эксмо, 2008. – 383 с.
2. Верткин А.Л. / А.Л. Верткин, О.Н. Ткачева, Л.Е. Мурашко, О.М. Ткачева, А.В. Клеменов Обмен магния и терапия магнеротом при гестозе // Фарматека. – 2005. – № 2 (98). – С. 13–19.
3. Гіпертензивні розлади під час вагітності / Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. Наказ МОЗ України № 676 від 12.2004. – К., 2004. – С. 4–31.
4. Дадак К. / К. Дадак Дефицит магния в акушерстве и гинекологии // Акуш., гин. и репрод. – 2013. – № 7. – С. 6–14.
5. Екосистема великого промислового міста України та діти першого року життя / О.М. Лук'янова, Ю.Г. Резніченко, Ю.Г. Антипкін, Г.І. Резніченко, З.А. Шкіряк-Нижник. – Запоріжжя, 2005. – 222 с.
6. Запорожан В.М. / В.М. Запорожан, О.О. Свірський, А.І. Боженко, С.Р. Галлич Клінічна патофізіологія та патогенетична терапія преєклампсії. – Одеса, 2004. – 247 с.
7. Каминский В.В. / В.В. Каминский, С.В. Дудка, О.Е. Чечельницкий Гестозы. HELLP-синдром // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 4. – С. 8–12.
8. Макацария А.Д. / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе и соавт. Распространенность дефицита магния у беременных женщин, наблюдающихся в условиях амбулаторной практики // Вопр. Гин., акуш. и перинатол. – 2012. – № 11. – С. 25–34.
9. Маркін Л.Б. / Л.Б. Маркін, О.М. Гірник Розлади гестаційної трансформації преплацентарного кровообігу // ПАГ. – 2006. – № 5. – С. 67–70.
10. Меллина И.М. / И.М. Меллина, Т.Л. Павловская Недостаток магния и его влияние на течение беременности у беременных с гипертонической болезнью. Профилактика осложненной с помощью препарата магне-В<sub>6</sub> // Здоровье женщины. – 2005. – № 2. – С. 39–44.
11. Перинатальні проблеми великого промислового міста України / О.М. Лук'янова, Ю.Г. Резніченко, Ю.Г. Антипкін, Г.І. Резніченко, З.А. Шкіряк-Нижник. – Запоріжжя. – 2006. – 356 с.
12. Резніченко Г.І. / Г.І. Резніченко, Ю.Г. Резніченко Проблеми охорони здоров'я дітей та матерів на сучасному етапі та можливі шляхи їх вирішення // Современная педиатрия. – 2005. – № 2. – С. 25–28.
13. Резніченко Г.І. / Г.І. Резніченко, Г.В. Головки, Ю.Г. Резніченко, Н.С. Горох Лікування вегетативних дисфункцій у юних вагітних – шлях до профілактики перинатальних ускладнень // Тавричеський медико-біологічний вестник. – 2005. – № 2. – С. 39–41.
14. Резніченко Н.Ю. / Н.Ю. Резніченко, Г.І. Резніченко, Ю.Г. Резніченко Охорона здоров'я дітей і жінок в Україні: законодавство, стан здоров'я. Шляхи вдосконалення. – Запоріжжя, 2007. – 188 с.
15. Резніченко Ю.Г. / Ю.Г. Резніченко Перинатальні ураження нервової системи. Погляд педіатра. – Х., 2004. – 96 с.
16. Серов В.Н. / В.Н. Серов, Н.В. Керимкулова, И.Ю. Трошин, О.А. Громова Зарубежный и российский опыт применения магния в акушерстве и гинекологии с позиции доказательной медицины. Вопр гин акуш и перинатол. – 2012. – № 11. – С. 62–72.
17. Duley L. / L. Duley, A.M. Gülmezoglu, D. Chou Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 9: CD002960. DOI: 10.1002/14651858. CD002960.pub 2.
18. Haram K. / K. Haram, E. Svendsen, U. Abildgaard The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. BMC Pregnancy and Childbirth. – 2009, 9:8.
19. John V. Ilekis / John V. Ilekis, Review Article: Preeclampsia – A Pressing Problem: An Executive Summary of a National Institute of Child Health and Human Development Workshop // Reproductive Sciences. – 2007. – Vol. 14, № 6. – P. 508–523.
20. Sontia B. / B. Sontia, R.M. Touyz Role of magnesium in hypertension // Arch. Biochem. Biophys. – 2007; 458 (1). – P. 3339.
21. Steegers E.A. / E.A. Steegers, von P. Daddelsen, J.J. Duvekot, R. Pijnenborg Preeclampsia // Lancet. – 2010. – № 21. – P. 376 (9741): 631–44.
22. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization (Geneva). – 2014. – P. 38.
23. Wolf F.I. / F.I. Wolf, V. Trapani, M. Simonacci et al. Magnesium deficiency and endothelial dysfunction: is oxidative stress involved? // Magnes. Res. – 2008. – № 21 (1). – P. 58–64.



# Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у вагітних з лейоміомою матки

**М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, О.М. Сиса, О.В. Тян**

Київський міський пологовий будинок № 5

У даній статті наведені результати спостереження за групою вагітних з лейоміомою матки, розроджених шляхом операції кесарева розтину з консервативною міомектомією, з використанням інтраопераційного прийому гофрування (поперечного стиснення) нижнього сегмента матки в поєднанні з декомпресією (дренуванням) порожнини матки через піхву. Даний прийом слід розцінювати як високоефективний метод профілактики кровотечі в післяпологовий період у жінок після кесарева розтину, виконаного в комбінації з консервативною міомектомією.

**Ключові слова:** лейоміома матки, кесарів розтин, консервативна міомектомія, профілактика післяпологової кровотечі, декомпресія матки, гофрування нижнього сегмента, РЕНІС 2.

На сьогодні загальновизнаною є думка дослідників про те, що зростає частота поєднання лейоміоми матки (гормонзалежної доброякісної пухлини міометрія) і вагітності в різних вікових групах упершенароджуючих. Кількість ускладнень, які супроводжують вагітність з лейоміомою матки не зменшується: протягом усієї вагітності є загроза невиношування, частий розвиток плацентарної недостатності, неправильного положення плода, некроз вузла (вузлів) лейоміоми, швидке зростання вузлів, відшарування нормально розташованої плаценти; в пологах – аномалії пологової діяльності, гіпоксія плода, і, як грізне ускладнення в післяпологовий період, – післяпологова кровотеча. Усі ускладнення вимагають перегляду рекомендованих лікувально-профілактичних заходів з метою виявлення та застосування найбільш ефективних із запропонованих.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період 2013–2014 років у Київському міському пологовому будинку № 5 під спостереженням за перебігом одноплідної вагітності та пологів перебували 37 жінок з лейоміомою матки великих розмірів з розташуванням вузла (вузлів) інтрамурально (між'язової) з центрипетальним ростом, по передній або задній стінці матки в області дна і в області нижнього сегмента, які за клініко-ультразвуковою класифікацією лейоміоми матки відносяться до III типу (D. Wildemeersch, E. Schacht, 2002). У групу жінок увійшли упершенароджуючі вагітні.

Госпіталізацію вагітних з лейоміомою матки здійснювали в терміні 37–38 тиж, проводили дообстеження з визначенням плану розродження. Вік жінок не перевищував 37 років, всі обстежені висловили бажання зберегти за можливості репродуктивну функцію.

План ведення пологів визначали як розродження шляхом операції кесарева розтину в плановому порядку в терміні 39 тиж у комбінації з консервативною міомек-

томією. Розродження проводили до початку розвитку пологової діяльності при оцінці шийки матки за Бішоп в 5–6 балів, за відсутності ознак запалення (ОАК з лейкоцитарною формулою, допологовою термометрією), за умови інтактності плодових оболонок і відсутності запального процесу в пологових шляхах, при задовільному стані доношеного плода, що підтверджувалося результатами КТГ (нестресовий тест), БФП плода (за Vintzileos та ін., 1987), доплерометричними показниками кровотоку в маткових артеріях (обов'язково в обох) і артеріях пупкового канатика, аорті плода, показниками УЗ-фетометрії, УЗ-плацентометрії, при якій визначали місце розташування плаценти, її товщину і ступінь зрілості, відповідно до нормативів Grannum та ін. (1979), наявність петрифікатів, інфарктів і кількість навколплідних вод.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті дослідження в обраній групі вагітних виявлено наступне. Уперше виявлена лейоміома матки під час вагітності у 4 (11%) обстежуваних жінок. Розподіл вагітних за віком відбувався таким чином: від 20 до 25 років – 3 (8%), від 26 до 30 років – 8 (21%), від 31 до 36 років – 29 (71%) жінок.

Першовагітні склали 8 (22%) жінок досліджуваної групи.

Виявлені такі гінекологічні захворювання в анамнезі: ерозія шийки матки – у 14 (37%), запалення придатків матки – у 17 (46%), ендометріоз – у 4 (11%), безпліддя – у 7 (19%), полікістоз яєчників – у 3 (8%), кольпіт – у 35 (94%), порушення менструальної функції – у 11 (30%) вагітних.

У повторновагітних жінок був ускладнений акушерський анамнез: у 24 (64%) були штучні аборти, у 19 (51%) – мимовільний аборт, у 7 (19%) – завмерла вагітність.

Локалізація вузлів: розташування вузлів на передній у 11 (30%), в області дна – у 5 (13,5%), по задній стінці – у 14 (37,8%), в області нижнього сегмента матки – у 8 (21%) і змішане розташування вузлів – у 17 (46%) на передній і задній стінці, вузол і низьке розташування плаценти – у 4 (11%) вагітних.

У 9 (24%) вагітних плацента розташовувалася в проекції вузла.

Усі вузли лейоміоми були великих розмірів – до 6–10 см у 34 (91,8%) вагітних, у 3 (9,2%) більше 10 см в діаметрі.

Усі жінки з групи маючи одноплідну вагітність народили живих дітей, оцінених за шкалою Апгар таким чином: у 28 (75%) – 7/8 балів, у 7 (19%) – 7/9 і у 2 (6%) дітей – 8/9 балів.

Маса тіла новонароджених: в групі спостереження всі новонароджені були доношеними, з масою тіла від 2001 до 2500 г народилися 2 (5%) дітей, від 2501 до 3001 г – 11 (29%) дітей, від 3001 до 3500 г – 17 (46%) дітей, від 3501 до 4000 – 6 (16%) дітей, від 4001 – 1 (3%) дитина.

Усім після кесарева розтину проведена органозберігальна операція – консервативна міомектомія, а також виконаний інтраопераційний прийом гофрування нижнього сегмента і декомпресія матки шляхом дренажу порожнини матки еластичною дренажною трубкою діаметром перетину 20 мм.

Гофрування нижнього сегмента матки виконували за розробленою в Київському міському пологовому будинку № 5 методикою РЕНІС 2 (2013) з її модифікацією:

- після лапаротомії виконують розсічення і низведення перехідної міхурово-маткової складки з нижнього сегмента;
- розріз матки в нижньому сегменті, народження дитини, плаценти;
- ушивання кутів матки окремими швами;
- дренажування порожнини матки еластичною дренажною трубкою з проведенням її через канал шийки матки у піхву;
- накладання на передню стінку нижнього сегмента колючою голкою ПГА ниткою від і до кутів розрізу на матці, відступивши нижче на 1,5–3 см, і стягнення нижнього сегмента до центру без прорізування тканин під візуальним контролем;
- ушивання рани матки дворядним швом з перитонізацією перехідною складкою, контроль гемостазу;
- виконання консервативної міомектомії типово з ушиванням ложа ПГА ниткою на атравматичній колючій голці, контроль гемостазу і тонуусу матки.

При виконанні корпорального кесарева розтину гофруючий шов на нижній сегмент накладається нижче кута розрізу без відсепарування перехідної складки, але з дренажування порожнини матки за методикою, описане вище. Зовнішній кінець дренажної трубки після закінчення операції при обробленні піхви фіксують на промежині і на нього встановлюють контейнер для контролю за кількістю та якістю маткових виділень.

Також виконували обов'язкове для консервативної міомектомії дренажування черевної порожнини через контрапертуру в правій або лівій клубовій області. Маткову дренажну декомпресійну трубку видаляли через 36 год після операції. У випадках мимовільної експульсії до зазначеного часу розцінювали позитивно як задовільну здатність матки розвивати достатню спрямовану скоротливу активність в післяпологовий період.

На тлі обов'язкової антибіотикотерапії (цефтріаксон по 1 г 2 рази на добу протягом 5–7 днів) в післяпологовий період загоєння рани лапаротомно відбувалося рег рітис, що свідчило про можливість якісного формування післяопераційного рубця на матці в місці гістеротомії для вилучення плода (поперечний розріз в нижньому матковому сегменті за Гусаковим), а також у місці виконання консервативної міомектомії. Для контролю за станом формування післяопераційних рубців на матці і за вмістом порожнини матки використовували ультразвукове дослідження – УЗД) на апараті Toshiba Aplio MX абдомінальним конвексним датчиком 3,5 МГц на 3-ю добу після пологів, 10-у добу і через 1 міс, 6 міс після пологів.

Під час операції після народження дитини використовували окситоцин 10 ОД внутрішньовенно, а з метою по-

силення тонічної контрактильної функції матки в післяпологовий період застосовували мізопростол 800 мг (4 таблетки) ректально.

З метою знеболювання операції кесарева розтину використовували переважно спінальну анестезію у 34 (92%) і у 3 (8%) породілей ендотрахеальний наркоз.

У 21 (57%) обстеженої вагітної визначали один лейо-міоматозний вузол і у 16 (43%) – множинні лейо-міоматозні вузли (2 вузла та більше). Дистрофічні зміни в одному з вузлів виявлені в 6 (16%) випадках.

Нами відзначена найбільш несприятлива локалізація вузлів – по задній стінці матки в області нижнього сегмента.

Для виконання міомектомії проводили додаткові розрізи на матці (поздовжні, косі) у поєднанні з поперечним розрізом в нижньому сегменті для вилучення плода у 31 (83%) випадку, корпоральне по передній стінці матки у 4 (11%) і у 2 (5,4%) в області дна. У жінок за корпоральної гістеротомії вдалося видалити один з вузлів лейо-міоміоми з єдиного розрізу. Також це вдалося нам при розтині в нижньому сегменті в 6 випадках.

На момент розродження головне передлежання плода реєстрували в 29 (78%) випадках, тазове передлежання плода в 4 (11%), косе положення плода в 3 (8%), поперечне в 1 (2,7%) випадку.

У 9 жінок міомектомія супроводжувалася проникненням в порожнину матки.

Проводили ретельний гемостаз шляхом ушивання ложа вузла і обшивання кровоточивих судин ПГА-ниткою колючою атравматичною голкою.

Загальна крововтрата при операції склала 850–940 мл.

Перебуваючи в стані хронічного стресу в період очікування під час вагітності після проведеної операції кесарева розтину і міомектомії значно знизилася тривожність у жінок, асоціюючись у свідомості пацієнток з повним одужанням, досягненням бажаного оптимального результату, що, безумовно, сприятливо впливає на перебіг післяпологового періоду.

Усі породіллі виписані додому на 7–8-у добу після пологів з новонародженим у задовільному стані.

## ВИСНОВКИ

Безумовно, рішення про збереження матки при кесаревому розтині і можливість проведення консервативної міомектомії відповідно до попереднього плану ведення пологів затверджується інтраопераційно.

У даній категорії жінок з рубцем на матці після кесарева розтину і консервативної міомектомії за всіх сприятливих умов перебігу наступної вагітності, при задовільному стані рубців на матці, підтверджених УЗД, розродження при наступній вагітності має бути виключно шляхом операції кесарева розтину.

Сьогодні лейо-міома матки відноситься до частой акушерської патології, при якій можлива ціла низка серйозних ускладнень перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду, що вимагає від акушера-гінеколога прогнозування пологів, використання дієвої профілактики можливих ускладнень, індивідуального підходу до оперативної тактики (за можливості збереження матки як репродуктивно активного органу в майбутньому за наполяганням жінки), пильне спостереження в післяпологовий період.

**Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у беременных с лейомиомой матки**

**М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, С.А. Жайворонок, О.Н. Сыса, О.В. Тян**

В данной статье приведены результаты наблюдения за группой беременных с лейомиомой матки, родоразрешенных путем операции кесарева сечения с консервативной миомэктомией, с использованием интраоперационного приема гофрирования (поперечного сжатия) нижнего сегмента матки в сочетании с декомпрессией (дренированием) полости матки через влагалище. Настоящий прием следует расценивать как высокоэффективный метод профилактики кровотечения в послеродовой период у женщин после кесарева сечения, выполненного в комбинации с консервативной миомэктомией.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, кесарево сечение, консервативная миомэктомия, профилактика послеродового кровотечения, декомпрессия матки, гофрирование нижнего сегмента, РЕНИС 2.

**Features of pregnancy, childbirth and postpartum period in pregnant women with uterine leiomyoma**

**M.V. Makarenko, D.A. Govseev, S.A. Zhayvoronok, O.N. Sys, O.V. Tyan**

This article presents the results of observations of a group of pregnant women with uterine leiomyoma, delivery by cesarean section with the conservative myomectomy using intraoperative method corrugating (transverse contraction) of the lower uterine segment, combined with decompression (drainage) of the uterus through the vagina. This acceptance should be regarded as a highly effective method for preventing postpartum hemorrhage in women after cesarean section performed in combination with the conservative myomectomy.

**Key words:** uterine leiomyoma, caesarean section, myomectomy conservative, prevention of postpartum hemorrhage, uterine decompression, corrugating of the lower segment, RENIS 2.

**Сведения об авторах**

**Макаренко Михаил Васильевич** – Киевский городской родильный дом № 5, 03027, пр. Краснозвездный, 2  
**Говсеев Дмитрий Александрович** – Киевский городской родильный дом № 5, 03027, пр. Краснозвездный, 2  
**Жайворонок Сергей Александрович** – Киевский городской родильный дом № 5, 03027, пр. Краснозвездный, 2  
**Сыса Оксана Николаевна** – Киевский городской родильный дом № 5, 03027, пр. Краснозвездный, 2  
**Тян Ольга Владимировна** – Киевский городской родильный дом № 5, 03027, пр. Краснозвездный, 2

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги.
2. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). – М.: МИА, 2003. – 256 с.
3. Савицкий Г.А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии.) / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. – СПб.: ЭЛБИ, 2000. – 236 с.
4. Ищенко А.И., Ботвин М.А., Ланчинский В.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение. – М.: Издательский дом «Видар-М», 2010. – 244 с.
5. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.
6. Кулаков В.И., Шмаков Г.С. Миомэктомия и беременность. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – 344 с.
7. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Миома матки. – М.: МИА, 2006. – 176 с.
8. Дамиров М.М. Современные подходы к тактике ведения больных с лейомиомой матки. Пособие для врачей, 2014. – 92 с.
9. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence / E. Somigliana, P. Vercellini, R. Daguati et al. // Hum. Reprod Update. – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 465–476.
10. Obstetric characteristics and perinatal outcome of pregnancies with uterine leiomyomas / E. Sheiner, A. Bashiri, A. Levy et al. // J. Reprod. Med. – 2004. – Vol. 49, № 3. – P. 182–186.
11. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function // Fertil. Steril. – 2008. – Vol. 90, № 5. – P. 125–130.
12. Myomectomy during cesarean section / F. Ortac, M. Gungor, M. Sonmezer // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 1999. – Vol. 67, № 3. – P. 189–194.
13. Successful myomectomy during pregnancy / D.E. Lolis, S.N. Kalantaridau, G. Makrydimas et al. // Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 18, № 8. – P. 1699–1702.
14. Myomectomy during cesarean section / O. Kaymak, E. Ustunyurt, R.E. Okyay, et al. // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2005. – Vol. 89, № 2. – P. 90–93.

Статья поступила в редакцию 14.06.2015



# Співвідношення загальної маси та розмірів анатомічних окружностей в аспекті визначення тактики розродження вагітних із тазовим передлежанням плода

**I.С. Соколовська**

Запорізька медична академія післядипломної освіти

Маса плода є важливим показником для вирішення тактики розродження при тазовому передлежанні. Мета дослідження полягала в визначенні відповідності між масою плода та іншими показниками. Установлено, що немає однозначної відповідності між масою плода і іншими показниками, важливих з погляду прийняття рішення про призначення кесарева розтину.

**Ключові слова:** тазове передлежання, маса плода, математична модель.

На сучасному етапі розвитку акушерської науки та практики деякі питання залишаються дискусійними з причини неможливості остаточно вирішити абсолютну користь або великий ризик для матері та плода при вирішенні тактики розродження [1–3, 5]. Одним з таких питань досі є тазове передлежання плода, а саме – можливість народити при ньому через природні пологові шляхи. Основним, а в деяких випадках єдиним критерієм визначення є маса плода, котра згідно з протоколом МОЗ України не повинна перевищувати 3700 г. Звичайно, маса плода є важливим параметром з погляду призначення кесарева розтину, проте випадки народження з масою тіла більше 3700 г свідчать про те, що треба звернутися до аналізу співвідношення загальної маси плода та розмірів анатомічних окружностей плода окремо [4, 5].

**Мета дослідження:** визначення відповідності між масою плода та іншими показниками, важливих з погляду прийняття рішення про призначення кесарева розтину.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено антенатальне дослідження антропометричних даних 288 плодів, яких поділили на три групи за терміном вагітності – від 32 до 35 тиж (104 особи), від 35 до 38 тиж (82 особи) та від 38 до 41 тиж (102 особи). У деяких випадках виокремлювали менші за розміром групи з кроком 1 тиж. За допомогою ультразвукового вимірювання визначали такі параметри:

ри: біпаріетальний розмір (БП), лобно-потилічний розмір (ЛП), окружність грудної клітки (ОГ), окружність живота (ОЖ), довжину стегна (ДС), довжину плеча (ДП), масу (М).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У групі вагітних з терміном 38–41 тиж із 102 спостережень у 46 випадках (45,1%) спостерігали масу плода понад 3700 г. Для жодного з них БП або окружність головки не перевищували 95% процентиля для відповідних термінів вагітності. При цьому у 34,8% випадків великої маси окружність головки була менше за медіану (50% процентиля) відповідного розподілу, а у 15,2% випадків менше за медіану були також значення БП. Випадків, коли окружність головки була більше медіани, а менший БП не зафіксовано.

З іншого боку, коли маса плода не перевищувала 3700 г, у 7,1% випадків окружність головки та БП були вищі, ніж медіанні значення, ще у 8,9% випадків перевищував медіану лише БП та у 1,2% випадків – лише окружність головки. Тобто, загалом у 17,2% випадків один або обидва параметри є більшими за медіанні значення.

У групі вагітних з терміном вагітності 35–38 тиж із 82 спостережень у 3 випадках (3,7%) маса плода перевищувала 3600 г, при цьому у 2 випадках окружність головки та БП не перевищували відповідні медіанні значення, а в одному випадку обидва параметри були більшими за медіани.

Ці результати підтверджують гіпотезу, що при прийнятті рішення щодо призначення кесарева розтину недостатньо враховувати лише масу плода, а треба брати до уваги також інші параметри, зокрема окружність головки та БП, які у багатьох випадках є достатньо малими навіть при великій масі плода. З іншого боку, за невеликої маси плода ці розміри можуть бути занадто великими і перешкоджати нормальному перебігу пологів.

Коефіцієнт кореляції може набувати значень від –1 до +1. Що ближчим він є за абсолютною величиною до одиниці,

**Кореляція між досліджуваними показниками плода для всієї сукупності**

	БП	ЛП	ОГ	ОЖ	ДС	ДП	М
БП	1	0,794	0,939	0,879	0,899	0,880	0,925
ЛП		1	0,855	0,792	0,776	0,748	0,826
ОГ			1	0,894	0,904	0,866	0,937
ОЖ				1	0,916	0,882	0,985
ДС					1	0,935	0,953
ДП						1	0,915
М							1

Примітка: середнє значення (без маси) дорівнює 0,864.

тим сильнішим є статистичний зв'язок між показниками. Якщо ж за абсолютною величиною коефіцієнт кореляції наближається до нуля, це свідчить про відсутність статистичного зв'язку або його сильну нелінійність.

З даних таблиці видно, що у досліджуваному випадку близькі до одиниці значення коефіцієнтів кореляції свідчать про наявність сильного статистичного зв'язку, а близькі до нуля значення – про відсутність такого зв'язку. Найбільш істотним в межах кожної групи є зв'язок між окружністю головки та БП. Найслабшим у цілому є статистичний зв'язок з іншими параметрами для ОГ, ОЖ, ДС та ДП. Якщо ж брати всю сукупність даних, то істотний зв'язок спостерігається між усіма парами параметрів плода. Але у цьому випадку це пояснюється насамперед тим, що всі параметри закономірно збільшуються зі зростанням терміну вагітності.

Для виявлення показників, що є найбільш важливими з погляду прогнозування маси плода засобами мови програмування R було побудовано багатофакторну лінійну регресійну модель, що пов'язувала масу плода з іншими досліджуваними показниками. Показники адекватності цієї моделі є такими самими, як для вихідної моделі, що містила 6 компонент. Зокрема, із значень R-squared впливає, що модель дає можливість пояснити понад 98% загальної варіації маси, що вважається дуже високим показником для регресійних моделей.

### ВИСНОВКИ

1. Немає однозначної відповідності між масою плода і іншими показниками, важливими з погляду прийняття

#### Соотношение общей массы тела и размеров анатомических окружностей в аспекте определения тактики родоразрешения беременных с тазовым предлежанием плода И.С. Соколовская

Масса плода является важным показателем для решения вопроса о родоразрешении при тазовом предлежании. Цель исследования заключалась в определении соответствия между массой плода и другими показателями. Установлено, что нет однозначного соответствия между массой плода и другими показателями, важных с точки зрения принятия решения о назначении кесарева сечения.

**Ключевые слова:** тазовое предлежание, масса плода, математическая модель.

решения про призначення кесарева розтину. Зокрема, для групи з терміном вагітності від 38-го до 41-го тижня у 34,8% випадків великої (понад 3700 г) маси плода окружність головки була менше медіани відповідного розподілу, а у 15,2% випадків менше медіани були також і значення біпаріетального розміру. З іншого боку, коли маса плода не перевищувала 3700 г, у 17,2% випадків один або обидва з цих параметрів перевищували відповідні медіанні значення. Звідси випливає, що при призначенні кесарева розтину потрібно враховувати не тільки масу плода, але й інші показники.

2. Відносне стандартне відхилення маси плода, що характеризує розкид його значень (у відсотках) стосовно середніх для груп, сформованих за терміном вагітності, залишається приблизно сталим до терміну 37 тиж, а після 38-го тижня закономірно зменшується при подальшому зростанні терміну вагітності. Це може бути наслідком зменшення частки вагітних, в яких окремі показники плода відхиляються від нормативів.

3. Як правило, в межах кожної групи існує істотна кореляція між усіма досліджуваними показниками. Найбільшою вона є для біпаріетального розміру та окружності головки. Значення коефіцієнта парної кореляції у цьому випадку зростають із зростанням терміну вагітності від 0,759 до 0,872. Також для всіх параметрів і всіх груп існує сильний або помірний статистичний зв'язок з масою плода. Виключенням є лише лобно-погилічний розмір для групи 35–38 тиж, де цей зв'язок є статистично значущим, але слабким. Найсильнішим для всіх груп є зв'язок між масою плода та окружністю живота.

#### The ratio of the total body weight and size anatomical circles in terms of determining the tactics of delivery pregnant women with breech I.S. Sokolovskaya

The weight of the fetus is an important measure to solve the problem of delivery in breech presentation. The purpose of the study was to determine the correspondence between the weight of the fetus and the size of the other indicators. It has been established that there is no-one correspondence between the weight and size of the fetus other factors that are important in terms of making a decision on the appointment of cesarean section.

**Key words:** breech presentation, fetal weight, the mathematical model.

### Сведения об авторе

Соколовская Ирина Сергеевна – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69104, г. Запорожье, ул. Малиновского, 16-27; тел.: (067) 734-40-28. E-mail: irinasokolovskaya@list.ru

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Патологічна вагітність. Тазове предлежання плода [Електронний ресурс] – Режим доступу: Розділи з навчального посібника для студентів медичних факультетів. Кафедра акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. академіка О.О. Богомольця // <http://med-strana.com/articles/1228/>

2. Поляков В.А., Винокурова Е.А., Новоселов А.Г. Современные методы оценки развития и состояния плода: показания, оценка и тактика врача // Научный вестник Тюменской мед. акад. – 2000. – № 2. – С. 72–79.

3. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Кузьмина Т.Е. Беременность и роды

после кесарева сечения. – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2003. – С. 8–45.

4. Стрижаков А.Н., Ігнатенко І.В. Тазовое предлежание плода – новый взгляд на старую проблему // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 17–23.

5. Groom K.M., Paterson-Brown S., Fisk N.M. Temporal and geographical

variation in UK obstetricians personal preference regarding mode of delivery. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2002. – V. 100. – n. 2. – P. 185-1

World Health Organization; UNFPA and The World Bank. Trends in maternal mortality: 1990 to 2008. Geneva: World Health Organization; 2010.

Статья поступила в редакцию 09.06.2015

# Особливості перебігу пологів у жінок з оперованою шийкою матки

А.Г. Корнацька, М.В. Цвігун, О.О. Ревенько

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», м. Київ

Проведений аналіз пологів у жінок з оперованою шийкою матки засвідчив, що застосування радикальних і травматичних методів лікування захворювань шийки матки призвело до збільшення кількості термінових ускладнених пологів, термінових патологічних пологів, загальної кількості передчасних пологів – на 8,7% (головним чином, за рахунок передчасних пологів в терміні вагітності 35–36 тиж), а також до зниження кількості термінових фізіологічних пологів на 14,7%.

**Ключові слова:** оперована шийка матки, вагітність, пологи, ускладнення.

При проведенні оперативних втручань на шийці матки з лікувальною або діагностичною метою відносно легко виникають запальні зміни у жіночих статевих органах, гіперпластичні процеси в органі, ендометріоз шийки матки, нейротрофічні порушення у тканинах, формується істміко-цервікальна недостатність різного походження (органічна, змішана, функціональна), виникають аномалії пологової діяльності при подальших пологах, передчасний розрив плодових оболонок, септичні ускладнення, внутрішньоутробне інфікування плода [1–5].

Патологія скоротливої діяльності матки залишається однією із головних проблем акушерства і проявляється аномаліями пологової діяльності, матковими кровоточками, переносуванням та невиношуванням вагітності, різними ускладненнями у пологах і в післяпологовий період. Це найбільш часте ускладнення пологового процесу, реєструється в середньому у 16–20% випадків, за останні роки цей показник постійно зростає. Порушення скоротливої діяльності матки до теперішнього часу – основна причина материнської і перинатальної захворюваності та смертності, для зниження яких почали частіше виконувати кесарів розтин, що свідчить про недовисконалість методів терапії і профілактики цієї патології [6–8].

До групи ризику з виникнення аномалій пологової діяльності до настання вагітності відносяться пацієнтки з оперованою шийкою матки в анамнезі (виконання діагностичних маніпуляцій – біопсії, діагностичного вишкрібання, оперативних втручань на шийці матки – після діатермокоагуляції, кріодеструкції, лазерної вапоризації, діатермоконізації, кліноподібної ампутації деформованої і гіпертрофованої вагінальної частини шийки матки за Шредером, пластичної операції з відновлення цілісності шийки матки за Емметом) [9–11].

**Мета дослідження:** аналіз перебігу пологів у жінок з оперованою шийкою матки залежно від методу хірургічного лікування шийки матки (діатермокоагуляція, кріодеструкція, лазерна вапоризація, діатермоконізація, поліпектомія на шийці матки).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз 150 пологів у жінок з оперованою шийкою матки.

З 30 (100%) жінок після перенесеної в анамнезі діатермокоагуляції, які надійшли до стаціонару (1-а група): 2 (6,7%) – жінки, які народжують уперше, 28 (93,3%) – жінки, які народжують повторно.

З 30 (100%) жінок після перенесеної в анамнезі кріодеструкції (2-а група): 19 (63,3%) – жінки, які народжують уперше, 11 (36,7%) – жінки, які народжують повторно.

З 30 (100%) жінок після перенесеної в анамнезі лазерної вапоризації (3-я група): 17 (56,7%) – жінки, які народжують уперше, 13 (43,3%) – жінки, які народжують повторно.

З 30 (100%) жінок після перенесеної в анамнезі діатермоконізації шийки матки (4-а група): 8 (26,7%) – жінки, які народжують уперше, 22 (73,3%) – жінки, які народжують повторно.

З 30 (100%) жінок групи порівняння (5-а група): 16 (53,3%) – жінки, які народжують уперше, 14 (46,7%) – жінки, які народжують повторно.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З наведених даних (табл. 1) видно, що на першому місці серед скарг у обстежених вагітних під час госпіталізації до стаціонару був регулярний переймоподібний біль унизу живота (50,7%), на другому – тягнучий біль унизу живота (32,0%) і на третьому – відходження навколоплідних вод (14,7%). Переважна більшість передчасного розриву плодових оболонок спостерігалася у жінок 2-ї та 4-ї груп і складала 26,7% і 23,3% відповідно.

Найбільша кількість термінових пологів відбулася у жінок 1-ї, 2-ї і 3-ї груп – 90,0%, 86,7% і 100,0% відповідно, термінових фізіологічних пологів – у жінок 1-ї групи – 73,3%, 3-ї групи – 76,7% випадків, термінових патологічних – у жінок 2-ї групи – 23,3%. А от найбільша кількість передчасних пологів зафіксована у жінок 4-ї групи і складала 26,7%. Особливо увагу привертають жінки 3-ї групи – після

Таблиця 1

Діагноз при госпіталізації у обстежених вагітних, абс. число (%)

Діагноз	Група вагітних (n=30)					Усього, n=150
	1-а	2-а	3-я	4-а	5-а	
Перший період пологів	16 (53,3)	13 (43,3)	14 (46,7)	15 (50,0)	18 (60,0)	76 (50,7)
Передвісники пологів	11 (36,7)	8 (26,7)*	13 (43,3)	7 (23,3)*	9 (30,0)	48 (32,0)
Передчасний розрив плодових оболонок	2 (6,7)	8 (26,7)*	3 (10,0)	7 (23,3)*	2 (6,7)	22 (14,7)
Передчасне відшарування плаценти	1 (3,3)	-	-	1 (3,3)	-	2 (1,3)
Преeklampsія важкого ступеня	-	1 (3,3)	-	-	1 (3,3)	2 (1,3)

Примітка: \* – різниця достовірна відносно показника здорових жінок (p<0,05).

Структура пологів у обстежених вагітних, абс. число (%)

Пологи	Група вагітних (n=30)					Усього, n=150
	1-а	2-а	3-я	4-а	5-а	
Термінові	27 (90,0)	26 (86,7)*	30 (100,0)	22 (73,3)*	29 (96,7)	134 (89,3)
Фізіологічні	22 (73,3)*	16 (53,3)*	23 (76,7)*	15 (50,0)	23 (76,7)*	99 (66,0)*
Ускладнені	1 (3,3)	3 (10,0)	3 (10,0)	3 (10,0)	4 (13,3)	14 (9,3)
Патологічні	4 (13,3)	7 (23,3)	4 (13,3)	4 (13,3)	2 (6,7)	21 (14,0)
Передчасні	3 (10,0)	4 (13,3)	-	8 (26,7)*	1 (3,3)	16 (10,7)

Примітка: \* – різниця достовірна відносно показника здорових жінок (p<0,05).

Структура передчасних пологів у обстежених вагітних, абс. число (%)

Термін вагітності, (тиж)	Група вагітних (n=30)					Усього, n=150
	1-а	2-а	3-я	4-а	5-а	
30-31	-	-	-	1 (3,3)	-	1 (0,7)
32-34	1 (3,3)	-	-	1 (3,3)	-	2 (1,3)
35-36	2 (6,7)	4 (13,3)	-	6 (20,0)	1 (3,3)	13 (8,7)

лікування методом лазерної вапоризації в анамнезі, у яких передчасних пологів не було.

При проведенні аналізу перебігу термінових пологів у жінок 1-ї групи (табл. 2) виявлено: фізіологічні пологи відбулися у 22 (73,3%) жінок, ускладнені – у 1 (3,3%) (передчасний розрив плодових оболонок та індукція пологової діяльності утеротоніками після 24 год безводного періоду і відсутності самостійної пологової діяльності при «зрілих» пологових шляхах), патологічні – у 4 (13,3%), з них у 2 (6,6%) випадки – ургентний кесарів розтин за показаннями: клінічно вузький таз (3,3%), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти і кровотеча у перший період пологів (3,3%); 1 (3,3%) випадок – ручне обстеження порожнини матки внаслідок затримки частин посліду без кровотечі; 1 (3,3%) – на четверту добу після пологів діагностована лохіометра, проведена мануальна вакуум-аспірація порожнини матки під місцевою анестезією.

Серед жінок 1-ї групи пологи у терміні вагітності 37–40 тиж відбулися у 21 (70,0%) жінки, 41 тиж – у 6 (20,0%) жінок. Середня тривалість першого періоду пологів складає 06 год 40 хв.

Передчасні пологи відбулися у 3 (10,0%) жінок 1-ї групи в анамнезі: 1 (3,3%) – у 32 тиж вагітності – супроводжувалися передчасним розривом плодових оболонок і тривалим безводним періодом – 3 доби 20 год, 1 (3,3%) – у 35 тиж – ургентний кесарів розтин під комбінованим ендотрахеальним наркозом – передчасне відшарування низько розташованої плаценти, кровотеча, 1 (3,3%) – у 36 тиж.

Аналіз перебігу термінових пологів у жінок 1-ї групи виявив: фізіологічні пологи зафіксовані у 16 (53,3%) жінок, ускладнені – у 3 (10,0%): 1 жінка (3,3%) – первинна слабкість пологової діяльності, індукція пологової діяльності утеротоніками, 2 (6,7%) – передчасний розрив плодових оболонок та індукція пологової діяльності утеротоніками після 24 год безводного періоду при «зрілих» пологових шляхах, патологічні пологи – у 7 (23,3%), з них 5 (16,6%) випадків – ургентний кесарів розтин за показаннями: клінічно вузький таз (3,3%), пре-еклампсія важкого ступеня, яка не піддається медикаментозній корекції (3,3%), дистрес плода у перший період пологів (10,0%); 2 (6,7%) випадки – ручне обстеження порожнини матки внаслідок затримки частин посліду без кровотечі.

Пологи у терміні вагітності 37–40 тиж відбулися у 22 (73,4%) жінок 2-ї групи, 41 тиж – у 4 (13,3%) жінок. Середня тривалість першого періоду пологів склала 7 год 50 хв. Передчасні пологи відбулися у 4 (13,3%) жінок даної групи – у 36 тиж вагітності: у 3 (10,0%) випадках відбувся передчасний

розрив плодових оболонок, у 1 (3,3%) у зв'язку з початком пологової діяльності був видалений акушерський песарій. У пізній післяпологовий період у 16 (53,3%) породілей 2-ї групи проводили профілактику субінволюції матки утеротоніками, у 13 (43,3%) – профілактику септичних ускладнень – антибактеріальна терапія. У 30 (100%) породілей ускладнень у ранній та пізній післяпологовий період виявлено не було.

При проведенні аналізу перебігу строкових пологів серед жінок 2-ї групи виявлено: фізіологічні пологи відбулися у 23 (76,7%) жінок, ускладнені – у 3 (10,0%), серед них у 2 (6,7%) – передчасний розрив плодових оболонок, у 1 (3,3%) – у 41 тиж вагітності, враховуючи «зрілі» пологові шляхи, виконана планова амніотомія та індукція пологової діяльності утеротоніками, патологічні пологи – у 4 (13,3%), з них 3 (10,0%) випадки – ургентний кесарів розтин за показаннями: дистрес плода у перший період пологів (3,3%), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти і кровотеча у перший період пологів (3,3%), клінічно вузький таз – 1 (3,3%); 1 (3,3%) випадок – плановий кесарів розтин у 39 тиж вагітності у жінки з тазовим передлежанням плода, синдромом затримки розвитку плода, маловоддям, «незрілими» пологовими шляхами.

Пологи у терміні вагітності 37–40 тиж відбулися у 29 (96,7%) жінок 3-ї групи, 41 тиж – у 1 (3,3%) жінки. Середня тривалість першого періоду пологів складає 07 год 10 хв.

У пізній післяпологовий період у 7 (23,3%) породілей з лазерною вапоризацією в анамнезі проводили профілактику субінволюції матки утеротоніками, у 7 (23,3%) – профілактику септичних ускладнень – антибактеріальну терапію (цефалоспорины). У 30 (100%) породілей ускладнень у ранній та пізній післяпологовий період виявлено не було.

Аналіз перебігу строкових пологів у жінок 4-ї групи виявив: фізіологічні пологи відбулися у 15 (50,0%) жінок, ускладнені – у 3 (10,0%), з них у 2 (6,7%) – передчасний розрив плодових оболонок, у 1 (3,3%) – передчасний розрив плодових оболонок та індукція пологової діяльності утеротоніками після 24 год безводного періоду при «зрілих» пологових шляхах; патологічні пологи – у 4 (13,3%), з них 2 (6,7%) випадки – ургентний кесарів розтин під комбінованим ендотрахеальним наркозом за показаннями: дистрес плода у перший період пологів (3,3%) при вагітності 41 тиж, первинна слабкість пологової діяльності, яка не піддається медикаментозній корекції (3,3%) при вагітності 41 тиж; 1 (3,3%) випадок – ручне обстеження порожнини матки внаслідок затримки частин посліду без кровотечі, 1 (3,3%) випадок – розрив шийки матки другого ступеня справа і зліва, розрив піхви.



Серед жінок з діатермоконізацією в анамнезі пологи у терміні вагітності 37–40 тиж відбулися у 18 (60,0%) випадках, 41 тиж – у 4 (13,3%). Середня тривалість першого періоду пологів складає 07 год 20 хв.

Передчасні пологи відбулися у 8 (26,7%) жінок 4-ї групи (табл. 3): у 1 (3,3%) вагітної у терміні гестації 30 тиж з істміко-цервікальною недостатністю з передчасним розривом плодових оболонок і тривалим безводним періодом, у 1 (3,3%) – у терміні вагітності 34 тиж був виконаний ургентний кесарів розтин у зв'язку із передчасним відшаруванням низько розташованої плаценти і кровотечею, у 6 (20,0%) – пологи відбулися у 35–36 тиж вагітності, у 1 (3,3%) з них у 35 тиж – передчасний розрив плодових оболонок, тривалий безводний період, ще у 1 (3,3%) – у 36 тиж – передчасний розрив плодових оболонок, тривалий безводний період, затримка частин посліду без кровотечі, ручне обстеження порожнини матки під внутрішньовенним наркозом.

У пізній післяпологовий період у 11 (36,7%) породілей 4-ї групи проводили профілактику субінволюції матки утеротоніками, у 12 (40,0%) – профілактику септичних ускладнень – антибактеріальна терапія. У 30 (100%) породілей ускладнень у ранній та пізній післяпологовий період виявлено не було.

Пологи у терміні вагітності 37–40 тиж відбулися у 21 (70,0%) жінки групи порівняння, 41 тиж – у 8 (26,7%) жінок. Середня тривалість першого періоду пологів складає 6 год 07 хв. Передчасні пологи відбулися у 1 (3,3%) жінки 5-ї групи у 36 тиж вагітності.

Серед термінових пологів у жінок 5-ї групи виявлено: фізіологічні пологи відбулися у 23 (76,7%) жінок, ускладнені – у 4 (13,3%), з них у 2 (6,7%) – передчасний розрив плодових оболонок, у 1 (3,3%) – дистрес плода у другий період пологів, проведення епізіотомії, епізіорафії, 1 (3,3%) – у 41 тиж вагітності, враховуючи «зрілі» пологові шляхи і відсутність са-

мостійної пологової діяльності, у плановому порядку виконана амніотомія і індукція пологової діяльності утеротоніками, патологічні пологи – у 2 (6,7%) (ургентний кесарів розтин під комбінованим ендотрахеальним наркозом за показаннями: високе пряме стояння стрілоподібного шва (3,3%) при вагітності 41 тиж, прееклампсія важкого ступеня, яка не піддається медикаментозній корекції (3,3%) при вагітності 38 тиж).

У пізній післяпологовий період у 2 (6,7%) породілей групи порівняння проводили профілактику субінволюції матки утеротоніками, у 3 (10,0%) – профілактика септичних ускладнень – антибактеріальна терапія (цефалоспорини). У 30 (100%) породілей ускладнень у ранній та пізній післяпологовий період виявлено не було.

## ВИСНОВКИ

Узагальнюючи отримані дані, можна зробити висновки, що найбільша кількість передчасних пологів сталася у обстежених жінок у 35–36 тиж вагітності – 8,7%, з яких переважну більшість складають пологи у жінок після проведеної в анамнезі кріодеструкції і діатермоконізації шийки матки. Також, у жінок після проведеної в анамнезі діатермоконізації шийки матки відзначали найвищий показник патологічних пологів.

Зі 150 жінок у 14,7% пологи почалися з відходження навколоплідних вод. Переважна більшість передчасного розриву плодових оболонок спостерігалася у жінок після проведеної в анамнезі кріодеструкції і діатермоконізації шийки матки і складала 26,7% і 23,3% відповідно. У жінок після лікування методом лазерної вапоризації в анамнезі передчасних пологів не було.

Таким чином, дуже важливим є адекватний підхід до методів оперативного лікування шийки матки, особливо у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією.

## Особенности течения и родов у женщин с оперированной шейкой матки

**А.Г. Корнацкая, М.В. Цвигун, О.А. Ревенько**

Проведенный анализ родов у женщин с оперированной шейкой матки показал, что применение радикальных и травматических методов лечения заболеваний шейки матки привело к увеличению количества срочных осложненных родов, срочных патологических родов, общего количества преждевременных родов – на 8,7% (главным образом, за счет преждевременных родов в сроке беременности 35–36 нед), а также к снижению количества срочных физиологических родов на 14,7%.  
**Ключевые слова:** оперированная шейка матки, беременность, роды, осложнения.

## Features current and postpartum women operated with the cervix

**A.G. Kornatsky, M.V. Tsvigun, O.A. Revenko**

The analysis of births to women operated cervix showed that the use of radical and traumatic methods of treatment of cervical disease led to an increase the number of of pathological delivery, of term pathological births, the total number of premature delivery – 8,7% (mainly for by preterm delivery at 35–36 weeks of gestation), as well as to reduce the number of term physiological delivery is 14,7%.

**Key words:** the operated cervix, pregnancy, delivery, complications.

## Сведения об авторах

**Корнацкая Алла Григорьевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: alla.kornatska@gmail.com

**Цвигун Марина Витальевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

**Ревенько Олег Александрович** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-38-61

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кравченко Е.Н. Родовая травма: акушерские и перинатальные аспекты. ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 240 с.
2. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1989. – 565 с.
3. Русакевич П.С., Литвинова Т.М. Заболевания шейки матки у беременных: диагностика, лечение, мониторинг, профилактика. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 144 с.
4. Жук С.І., Сальников С.М., Чечуга С.Б. Сучасна допологова підготовка шийки матки (інформаційний лист). – Вип. 1, № 41. – 2007.
5. Кокрановское руководство: Беременность и роды / Д.Ю. Хофмейер, Д.П. Нейлсон, З. Алфирович и др. / Под общ. ред. Г.Т. Сухих. Пер. с англ. В.И. Кандрора, О.В. Ереминой. – М.: Логосфера, 2010. – 440 с.
6. Дуда В.И., Дражина О.Г. Акушерство, Онкс, 2007. – 452 с.
7. Густоварова Т.А., Иванян А.Н., Самедова Н.С. и др. Актуальные вопросы абдоминального родоразрешения в современном акушерстве. // Рос. вест. акушгин. – 2006. – Т. 6, № 3. – С. 18–22.
8. Избранные лекции по акушерству и гинекологии: Под ред. акад. РАМН Стрижакова А.Н. – Ростов-на-Дону, 2000. – 500 с.
9. Коханевич Є.В., Суханова А.А. Алгоритм лікування вагітних з патологією шийки матки // Жіночий лікар. – 2010. – № 6 (32). – С. 16–18.
10. Абрамченко В.В. Беременность и роды высокого риска. Руководство для врачей. – М.: «Медицинское информационное агентство», 2004. – 400 с.
11. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Изд-во Status Praesens, 2011. – 688 с.

Статья поступила в редакцию 06.07.2015



24<sup>-та</sup> Міжнародна медична виставка  
**ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я**



Співорганізатор:  
Міністерство охорони здоров'я України

**29 вересня-1 жовтня`2015**

**МВЦ • Київ • Броварський пр-т, 15**



**Майбутнє медицини. Вже сьогодні.**



тел: +38 (044) 496-86-45  
e-mail: [ph@pe.com.ua](mailto:ph@pe.com.ua)

[WWW.PUBLICHEALTH.COM.UA](http://WWW.PUBLICHEALTH.COM.UA)

Генеральний  
інформаційний партнер:



Інформаційна підтримка:



# Различные виды терапии холестатического гепатоза у беременных

**М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, О.Н. Сыса, Р.В. Протас, И.И. Скирда**

Киевский городской родильный дом № 5

В статье приведены результаты лечения беременных с развившимся холестатическим гепатозом средней и тяжелой степени тяжести с помощью эфферентной терапии (плазмаферез) в сравнении с традиционной медикаментозной терапией. Результаты приведены за 2012–2014 гг. у женщин, которые находились на лечении в отделении экстрагенитальной патологии городского родильного дома № 5. После использования плазмафереза в лечении холестатического гепатоза беременных удалось значительно уменьшить сроки госпитализации и повысить эффективность клинического выздоровления.

**Ключевые слова:** холестатический гепатоз беременных, эфферентные методы лечения, эндотоксикоз, плазмаферез, гептрал.

**Холестатический гепатоз беременных (ХГБ)** – дистрофическое поражение печени в результате повышенной чувствительности гепатоцитов к половым гормонам и генетически детерминированным энзимопатиям. Функциональными проявлениями ХГБ являются обменные нарушения холестерина и желчных кислот в гепатоцитах и вследствие этого нарушение процессов желчеобразования и оттока желчи по внутридольковым желчным протокам [7].

Первое сообщение о ХГБ появилось в литературе в 1883 году, когда Ф. Альфельд описал интенсивный кожный зуд на фоне легкой желтухи в последнем триместре беременности, полностью регрессирующий после родоразрешения [1].

Для ХГБ нехарактерны гепатоспленомегалия, диспепсия и болевой синдром (табл. 1).

Проявления ХГБ могут быть как с холестатическим синдромом, так и без него, иногда с изолированным цитолизом или только с холестазом и воспалительной мезенхимальной реакцией. Эта патология у беременных чаще всего полиэтиологична. Основная угроза прогрессирования гепатоза это развитие эндотоксикоза и в крайней степени мультиорганной дисфункции на фоне нарушения метаболизма печени, уменьшения детоксикационной и белковосинтетической функции. В условиях акушерского стационара лечение ХГБ задание не из легких, но лечить и корректировать синдромальную патологию возможно и необходимо, поскольку поражение печени всегда сопровождается общим токсическим влиянием на организм и независимо от этиологии рекомендуется введение такого понятия, как «эндотоксикоз» с последующим снижением токсической нагрузки на беременную и плод во время лечения гепатоза [8].

ХГБ обычно дебютирует в III триместре (28–35 нед), в основном на 30–32-й неделе беременности. В табл. 2 приведены основные критерии степеней тяжести гепатоза в бальной оценке [6].

Степени тяжести:

- < 10 баллов – легкая степень;
- 10–15 баллов – средняя степень;
- > 15 баллов – тяжелая степень.

Дифференциальная диагностика ХГБ представлена в табл. 3.

**В лечении ХГБ используют медикаментозные препараты:**

- 1) гепатопротекторы и холеретики – препараты артишока, расторопши;
- 2) препараты урсодезоксихолевой кислоты – урсофальк 500 мг на ночь на протяжении 14–21 дней;
- 3) препарат адеметионин – гептрал. При легкой степени течения гепатоза рекомендован прием 400 мг два раза на день между приемами пищи на протяжении 14–21 дней. При средней степени тяжести и тяжелом течении гепатоза гептрал принимают в виде двухэтапной схемы: сначала внутривенное введение (капельное введение в 400 мл раствора NaCl в дозе 400 мг/сут 7–10 дней), а затем 400 мг два раза в день между приемами пищи на протяжении 14–21 дней;
- 4) энтеросорбенты – энтеросгель курсами по 10–14 дней;
- 5) противозудные препараты при необходимости – супрастин 2% – 1,0 внутримышечно на ночь;
- 6) обязательное лечебное питание – диета № 5.

## Плазмаферез в лечении гепатоза беременных

Плазмаферез является вариантом выбора при нарастании эндотоксикоза, холестаза, гепатоцитоза, резистентных к консервативной терапии. С целью экстренной детоксикации, нормализации метаболизма и лечения К-зависимых коагулопатий, сопровождающих любой тип печеночной недостаточности, мы использовали низкообъемный плазмаферез, в отдельных случаях плазмообмен. Несмотря на мнения многочисленных авторов о пользе и эффективности мембранного плазмафереза [2] мы за последние годы практически отказались от его использования, отдав предпочтение закрытым системам центрифужного типа. Поскольку при использовании этих систем процедура значительно лучше управляется и надежно просчитывается по конечному результату. Целью программного плазмафереза являлась суммарная эксфузия плазмы не менее 70% от расчетно-

Таблица 1

Клинические симптомы ХГБ

Клинические симптомы	Частота, %
Кожный зуд	100
в том числе генерализованный	56,6
Желтушная окраска кожи и слизистых оболочек	7,7
Нарушение сна	69,8
Эмоциональные расстройства	69,0
Экскориации кожных покровов	63,9

Балльная оценка степеней тяжести ХГБ

Критерии диагностики	Баллы
<b>1. Кожный зуд</b>	
– незначительный локальный	1
– интенсивный локальный без нарушений сна	2
– генерализованный с нарушениями сна, эмоциональными нарушениями	3
<b>2. Состояние кожных покровов</b>	
– норма	0
– единичные экскориации	1
– множественные экскориации	2
<b>3. Желтуха</b>	
– нет	0
– субэктеричность	1
– выраженная эктеричность	2
<b>4. Повышение активности общей щелочной фосфатазы, ЕД/л</b>	
– 400-500	1
– 500-600	2
– больше 600	3
<b>5. Повышение общего билирубина, мкмоль/л</b>	
– 20-30	1
– 30-40	2
– больше 40	3
<b>6. Повышение активности аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), ЕД/л</b>	
– 40-60	1
– 60-80	2
– больше 80	3
<b>7. Повышение уровня холестерина, ммоль/л</b>	
– 6-7	1
– 7-8	2
– больше 8	3
<b>8. Начало заболевания</b>	
– после 36-й недели	1
– 34-36 нед	2
– 30-33 нед	3
<b>9. Длительность заболевания</b>	
– 2-3 нед	1
– 3-4 нед	2
– больше 4 нед	3
<b>10. Задержка развития плода</b>	
– нет	0
– есть	1

го объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Именно соблюдение этого условия, по нашему мнению, дает надежный терапевтический эффект в лечении гепатоза и эндотоксикоза.

*Метод расчета объема циркулирующей крови (ОЦК) и ОЦП по универсальной методике.*

Отношение объема удаленной плазмы к объему плазмозамещающих растворов составляет 1:1,5–1:2. Количество удаляемой плазмы за одну процедуру плазмафереза – 25–30% ОЦП (в среднем 600–700 мл плазмы) [4]. Курс плазмафереза состоит из 3–5 процедур с интервалом 2 дня. Плазмаферез проводили в изоволемическом режиме. Плазмозамещение главным образом физиологическим раствором. При исходной гипопротенемии (общий белок <65 г/л) в конце каждой процедуры проводят инфузию 100 мл 10% альбумина. При рецидивировании заболевания или недостаточном клиническом эффекте проводят повторный курс плазмафереза. Доза гепарина на одну процедуру составляет 2500–5000 ЕД [3].

**Противопоказания для проведения плазмафереза абсолютные:**

- выраженные органические изменения со стороны сердечно-сосудистой и нервной системы;
- анемия (Hb<80 г/л);
- гипопротенемия (уровень общего белка <60 г/л);
- тромбоцитопения (тромбоциты <100×10<sup>9</sup>/л);
- гипокоагуляция;
- угроза выкидыша или преждевременных родов.

**Критерии эффективности:**

- нормализация клинико-лабораторных показателей;
- прекращение зуда;
- исчезновение желтухи;
- пролонгирование беременности;
- снижение эндотоксической нагрузки;
- отсутствие фетоплацентарной недостаточности.



**Дифференциальная диагностика ХГБ**

Показатель	ХГБ	Острый жировой гепатоз беременных	HELLP-синдром*	Вирусный гепатит
Патогенез	Застой желчи	Истощение дезинтоксикационной способности гепатоцитов Иммунодефицит Нарушение липотрофической функции печени	Гемолиз Повышение активности печеночных ферментов Малое количество тромбоцитов	Вирусное поражение ретикулогистиоцитарной системы и паренхимы печени
Клинические проявления	Кожный зуд Экскориации кожных покровов Слабая желтуха	Слабость, тошнота, изжога, рвота, желтуха, боль в животе	Слабость Петехиальная сыпь Желтуха Микроангиопатия	Слабость, тошнота, рвота, желтуха, катаральные явления, артралгии
<b>Лабораторные данные:</b>				
Билирубин	Повышается незначительно	Повышается	Повышается	Высокий
АлАТ, АсАТ	Повышены	Высокие	Повышаются	Высокие
Белок крови	Нормальный	Низкий	Низкий	Низкий
Диспротеинемия	Нет	Диспротеинемия	Диспротеинемия	Диспротеинемия
Холестерин	Повышен	Понижен	Нормальный	Повышен
ЩФ	Повышена	Повышена	Нормальная	Повышена
ДВС	Нет	ДВС	ДВС	ДВС
Течение беременности и родов	Благоприятное Преждевременные роды ЗРП	Хроническая ПН Неблагоприятное Срочное прерывание беременности Аntenатальная гибель плода	Неблагоприятное Срочное прерывание беременности	Неблагоприятное Аntenатальная гибель плода

Примечание. \*Н – гемолиз (haemolyse), EL – повышенное содержание печеночных ферментов (elevated liver enzymes), LP – низкое количество тромбоцитов (low platelet count).

Таблица 4

**Динамика снижения уровня АТ в течение лечения ХГБ**

Группа		Дни лечения			
		3-5-й	6-8-й	9-11-й	12-14-й
I	n=3	324±6,4	267±4,2*	128±2,7	64±2,3
	n=6	187±3,1	154±3,2*	97±3,1	48±2,1
II	n=14	378±5,7	127±3,5	51±2,9	32±3,2
	n=34	192±3,8	97±2,7	40±2,6	25±3,1

Примечание: \* p<0,05.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

За 2012–2014 гг. в отделении экстрагенитальной патологии городского родильного дома № 5 находились на обследовании и лечении 57 беременных с холестатическим гепатозом средней и тяжелой степени тяжести. Всем беременным было предложено лечение эфферентными методами (плазмаферез). 9 женщин отказались от применения плазмафереза и настаивали на проведении традиционного медикаментозного лечения, описанного выше, остальные 48 беременных подписали добровольное согласие и получили лечение плазмаферезом в объеме трех процедур с интервалом один день. Среди 9 женщин, получивших медикаментозную терапию (I группа), у 3 была диагностирована тяжелая степень течения холестатического гепатоза согласно приведенной балльной оценки степени тяжести ХГБ. Во II группе беременных из 48 пациенток с холестатическим гепатозом у 14 было тяжелое течение заболевания. Сроки гестации в обеих группах были практически идентичны от 28 до 35 нед беременности. Средний возраст беременных I группы составил 31,6±1,23 года, II – 33,1±2,2 года. Всем пациенткам проводили общеклинические и биохимические исследования с изучением концентрации билирубина, общего белка, альбумина, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТ, электролитов крови. Гемостаз изучали с помощью рутинной гемостазиограммы и тромбоэластографии (ТЭГ). Кроме того, всем пациенткам было

проведено УЗИ гепатобилиарной системы с целью исключения органического характера поражения печени. Маркеры гепатитов у беременных с ХГБ были отрицательны. Таким образом, верифицировав ХГБ и его клинический вариант, беременные получали лечение в зависимости от выбранного метода.

Статистическую обработку данных выполняли с применением программы Microsoft Office Excel 2003, а также с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6,0 с использованием параметрических и непараметрических методов, критерия достоверности Стьюдента (t) с последующим определением уровня достоверности различий. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализируя результаты лечения ХГБ, следует отметить, что основной симптом гепатоза – кожный зуд – перестал беспокоить женщин II группы в 95,8% после первой процедуры плазмафереза. У 2 беременных с тяжелым течением гепатоза степень зуда значительно снизилась после первой процедуры и полностью исчез зуд после повторного плазмафереза. У женщин I группы пришлось использовать антигистаминные препараты для снижения степени зуда у всех 3 беременных с тя-

желым течением заболевания и 2 беременных со средней степенью тяжести гепатоза (55,5%). И только через 7–10 дней терапии степень кожного зуда постепенно начала снижаться.

Уровень цитолиза при применении плазмафереза у беременных II группы имел волнообразный характер. Это связано с синдромом «рикошета», поскольку коэффициент распределения средних молекул и, в частности, трансаминаз, в тканях приближается к единице. Повышение уровня АлАТ, АсАТ, ЩФ после первого сеанса плазмафереза, сопровождалось резким снижением ферментов после второго сеанса и нормализацией после третьего. При медикаментозной терапии снижение ферментемии отмечалось через 3–4 дня после начала лечения и с медленной динамикой достигало нормы на 14–21-й день лечения (табл. 4).

Поскольку у пациенток II группы значительно раньше статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) происходило клиническое улучшение при лечении ХГБ, это позволило существенно сократить сроки стационарного лечения. Назначение сопровождающей гепатопротекторной терапии после программной эфферентной детоксикации в наших наблюдениях не приводило к рецидиву ХГБ до родоразрешения. Это позволило пролонгировать беременность до физиологических сроков с минимизацией

рисков для беременных и новорожденных. Преждевременные роды в 36 нед были у одной женщины из I группы и у двух женщин из II группы ( $p > 0,05$ ), что оказалось статистически недостоверно и не зависело от метода лечения гепатоза. В обеих группах исследования перинатальных потерь не было [5].

## ВЫВОДЫ

1. Применение концепции эндотоксикозов в акушерской клинической практике позволило наиболее оптимально и оперативно осуществлять выбор метода лечения холестатического гепатоза беременных (ХГБ).

2. Концепция эндотоксикозов позволила определить надежные критерии для старта терапии ХГБ и контроля ее качества.

3. Согласно концепции эндотоксикоза программный плазмаферез занимает ведущее место в акушерской клинической практике, обеспечивая быстрый клинический эффект и пролонгацию беременности до физиологических сроков.

4. Использование плазмафереза в акушерской практике не только сокращает сроки лечения ХГБ и сопровождающего его эндотоксикоза, но и позволяет добиться улучшения перинатальных исходов у беременных и новорожденных.

## Різні методи лікування холестатичного гепатозу у вагітних

**М.В. Макаренко, Д.О. Говсеев, О.М. Сиса, Р.В. Протас, І.І. Скирда**

У статті наведені результати лікування вагітних, у яких розвивувся холестатичний гепатоз середнього та важкого ступеня тяжкості за допомогою ефферентних методик (плазмаферез) у порівнянні з традиційним медикаментозним лікуванням. Результати за 2012–2014 роки наведені у жінок, які перебували на лікуванні у відділенні екстрагенітальної патології міського пологового будинку № 5. Після використання плазмаферезу в лікуванні холестатичного гепатозу вдалось зменшити строки госпіталізації та підвищити клінічну ефективність лікування.

**Ключові слова:** холестатичний гепатоз вагітних, ефферентні методи лікування, ендотоксикоз, плазмаферез, гентрал.

## Different types of therapy cholestatic hepatotoxicity in pregnant women

**M.V. Makarenko, D.A. Govseev, O.N. Sysa, R.V. Protas, I.I. Skyrda**

This article presents results of treatment pregnant women with severe cholestatic hepatotoxicity using efferent therapy (plasmaferesis) in comparing with traditional drug therapy. Results are given for women, who had been treated in extragenital pathology department in kyiv maternity house №5 from 2012 till 2014 year. After implementation of plasmaferesis in treatment of cholestatic hepatotoxicity it was managed to decrease dramatically terms of hospitalization and increase clinical recovery effectivity.

**Key words:** cholestatic hepatotoxicity, efferent therapy, plasmaferesis, endotoxemia.

## Сведения об авторах

**Макаренко Михаил Васильевич** – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2

**Говсеев Дмитрий Александрович** – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2

**Сиса Оксана Николаевна** – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (050) 633-11-95

**Протас Руслан Викторович** – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (067) 784-25-63

**Скирда Игорь Иванович** – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (096) 470-44-25

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paternoster D.M. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection / D.M. Paternoster et al. // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2002. – Vol. 81. – P. 99–103.

2. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. – М.: Эскулап, 2002. – 270 с.

3. Ветров В.В., Бараташвили Г.Г., Зазерская И.Е., Романова М.В., Ильин А.Б., Корсак В.С., Петров Ю.А. Плазмообмен при тяжелом синдроме гиперстимуляции яичников (клиническое наблюдение) // Бюлл. ФСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2011, октябрь.

Приложение 4. Тезисы VI Международной конф. по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный». 6–7 октября 2011. – СПб. – С. 23.

4. Ветров В.В. Сравнительная характеристика подходов к проведению плазмафереза в акушерской практике в России и за рубежом // Бюлл. ФСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2011, октябрь. Приложение 4. Тезисы VI Международной конф. по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный».

6–7 октября 2011. – СПб. – С. 22–23.

5. Ветров В.В., Васильев В.Е., Дудниченко Т.А., Иванова Ю.С., Пянова И.В. Состояние новорожденных детей от матерей с холестатическим гепатозом, получавших перед родами эфферентную терапию // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – М., 2011. – № 6. – С. 94–100.

6. Ветров В.В., Васильев В.Е., Дудниченко Т.А. Эфферентная терапия в акушерской практике // Педиатр. – 2011. – № 2 (вып. IV). – С. 85–89.

7. Рощупкина И.А., Ветров В.В. Ре-

зультаты применения безаппаратного мембранного плазмафереза у беременных с преэклампсией и гепатозом // Мат. Всеросс. Конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья». – М., 2012. – С. 104–105.

8. Ветров В.В., Иванов Д.О., Дудниченко Т.А., Васильев В.Е., Иванова Ю.С., Марченко К.А., Пянова И.В. Эффективность эфферентных методов терапии при преэклампсии // Пробл. женского здоровья. – 2013. – № 3, Т. 8. – С. 39–43.

# Возможности коррекции ортостазозависимой флебопатии у женщин, применяющих гормонозаместительную терапию

Ю.Т. Цуканов, А.Ю. Цуканов, В.Н. Баженов, И.Ф. Корниенко, В.В. Василевич

Кафедра хирургических болезней последипломного образования ГОУ ВПО

«Омская государственная медицинская академия» Росздрава

Журнал «Гинекология», том 11, № 4, 2009, стр. 13–17

Представлены результаты проспективного несравнительного исследования клинической эффективности оригинального препарата Флебодиа 600 при ортостазозависимой флебопатии.

Из 37 женщин после 4 мес заместительной гормональной терапии 31 (66,7%) пациентка отмечала жалобы на тяжесть и чувство распирания в области голеней, судороги, боль, тяжесть в ногах. При дуплексном сканировании отмечено увеличение просвета общей бедренной, заднебольшеберцовой и большой подкожной вен, а также увеличение частоты рефлюкса по бедренной и большой подкожной венам. Пациенткам на фоне гормональной терапии назначен препарат Флебодиа 600: чувство тяжести и распирания у пациенток с индуцированной или усугубившейся флебопатией стало уменьшаться уже через 7–10 дней и практически исчезло к концу терапии.

Через 2 мес лечения флеботропным препаратом на фоне продолжающейся заместительной терапии при дуплексном сканировании отмечено уменьшение просвета общей бедренной, заднебольшеберцовой и большой подкожной вен, а также ортостатического градиента диаметра вен. Установлено, что прием препарата Флебодиа 600 по 1 таблетке 1 раз в сутки продолжительностью 2 мес приводит к достоверному уменьшению интенсивности субъективных и объективных симптомов флебопатии на фоне продолжающегося приема эстроген-гестагенсодержащих гормональных препаратов.

**Ключевые слова:** ХВЗ, ортостазозависимая флебопатия, гормонозаместительная терапия, дуплексное сканирование, диосмин, Флебодиа 600, модель варикоза.

Среди факторов, ведущих к флебопатии нижних конечностей, особое место занимают гормональные препараты (эстрогены, прогестерон, хориогонин) [1, 2]. Эта патология относится к наиболее распространенному среди ХВЗ классу – С0 (по классификации СЕАР) и заключается в структурно-функциональной недостаточности венозной стенки, проявляющейся сниженной способностью поддерживать постоянство тонуса и объема вен при длительных ортостатических нагрузках. Последнее в итоге ведет к региональной гиперволемии нижних конечностей [3]. Важно отметить, что такие ее симптомы, как тяжесть и боль в ногах, отеки, связанные с длительным ортостазом, могут проявляться и при отсутствии варикозной деформации вен и рефлюксных потоков крови по ним. Объективные признаки флебопатии могут быть выявлены при измерении объема ног на протяжении и дуплексном сканировании венозной системы до и после длительной ортостатической нагрузки [4].

**Цель исследования:** оценить эффективность коррекции функциональной недостаточности венозных сосудов нижних конечностей, возникающей при заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин, испытывающих длительные ортостатические нагрузки, флеботропным препаратом на основе биофлавоноида диосмина.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 37 женщин в возрасте от 45 до 68 лет (средний возраст  $55,4 \pm 15,1$  года) с ХВЗ нижних конечностей 0–2-го классов по классификации СЕАР, в том числе С0 – 14 человек, С1 – 17 человек, С2 – 6 человек. Критерий включения – назначение гинекологом с целью заместительной терапии эстроген-прогестинных препаратов (Фемостон, Ливиал, Анжелик, Черозетта, Овестин и др.) курсом не менее 4 мес. Критерии исключения: перенесенные операции на венах и склерозирование вен, перенесенные тромбозы.

Сосудистое исследование проведено 27 женщинам до начала приема гормональных препаратов и через 4 мес заместительной терапии. У остальных 10 пациенток первое сосудистое обследование выполнено по завершении 4 мес заместительной терапии.

В динамике по 3-балльной шкале оценки VCSS, примененной в сокращенном варианте (Venous Clinical Severity Score) [5] с включением интегрального показателя степени тяжести хронической венозной недостаточности (ХВН) [6], оценивались жалобы больных на боли и тяжесть в ногах, судороги, ощущение дискомфорта и отеки в конечностях, кожный зуд.

Для характеристики выраженности тяжести ортостазозависимой флебопатии использована предложенная нами ранее дифференциация ее на 4 степени [7]: степень 0 – тяжесть в ногах не беспокоит, степень 1 – тяжесть в ногах возникает в конце дня эпизодически и только при повышенных нагрузках, степень 2 – тяжесть в ногах возникает постоянно без необходимости обязательного вечернего отдыха с приподнятыми ногами, степень 3 – тяжесть в ногах возникает постоянно с обязательным вынужденным отдыхом с приподнятыми ногами.

Динамику отечного синдрома оценивали путем определения длин окружности на протяжении нижних конечностей утром и вечером.

Дуплексное сканирование венозной системы нижних конечностей проводили аппаратом «SonoSite 180 Plus» в ортостазе утром и вечером. Дополнительно с целью оценки реакции вен на вертикальную нагрузку на флебоэхограммах измерялись: 1) диаметр венозных сосудов: большой подкожной вены (БПВ), общей бедренной вены (БВ) и задней большеберцовой вены (ЗБВ) при вечернем измерении (в см), 2) прирост диаметра при вечернем измерении в сравнении с утренним при обычном для больной уровне физической активности (в см).

Положительный флеботропный и флебопротекторный эффект и удобство однократного приема препарата Флебодиа 600 («Лаборатория Иннотек Интернациональ», Франция) на основе очищенного биофлавоноида диосмина с улучшенными методом коагрегации фармакокинетическими параметрами [6, 8], явились поводом для изучения его

Таблица 1

Оценка диаметров венных сосудов в ортостазе до и через 4 мес продолжающейся ЗГТ (n=27)

Венозный сосуд	До начала заместительной терапии		Через 4 мес заместительной терапии		p*	p**
	Диаметр	Ортостатический градиент диаметра	Диаметр	Ортостатический градиент диаметра		
БВ	1,31±0,024	0,17±0,007	1,40±0,025	0,19±0,008	p<0,01	p<0,01
БПВ	0,65±0,016	0,07±0,003	0,72±0,021	0,09±0,001	p<0,01	p<0,01
ЗБВ	0,12±0,003	0,01±0,001	0,15±0,010	0,02±0,006	p<0,05	p<0,05

Примечание: \* – при сравнении изменения диаметра вен; \*\* – при сравнении изменения ортостатического градиента.

эффективности при гормониндуцированной ортостазозависимой флебопатии. В рамках поставленной задачи через 4 мес после начала заместительной терапии при уже развившейся флебопатии всем исследованным параллельно назначался препарат Флебодиа 600 (по 1 таблетке (600 мг диосмина) 1 раз в день по утрам) общей продолжительностью приема 60 дней.

Контрольное сосудистое обследование проводили всем женщинам через 2 мес совместного применения препаратов. Во время лечения пациенткам не применяли эластическую компрессию.

Статистический анализ проведен с применением программы «Statistica 6.0» с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Для оценки показателей в динамике использован критерий Фридмана. Цифровые данные представлены в виде M±m, где M – средняя величина, m – стандартная ошибка среднего.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Из 37 женщин, получавших заместительную терапию, у 27 пациенток, первое обследование которым выполнено до начала заместительной терапии, функциональные жалобы, включавшие в себя чувство тяжести и распирания в голених при длительном неподвижном ортостазе, боль и ночные судороги, вечерний отек голени (симптом тесного сапога) со стороны нижних конечностей имели только 5. При повторном обследовании, проведенном через 4 мес заместительной терапии, венозные жалобы выявлены у 19 человек.

При сопоставлении результатов ультразвукового исследования венозных сосудов у пациенток до и через 4 мес продолжающейся ЗГТ отмечено увеличение просвета общей БВ, ЗБВ, БПВ, а также увеличение частоты рефлюкса по БВ и БПВ (табл. 1, рис. 1).

Всего из 37 женщин, находившихся на гормональной терапии более 4 мес, 31 (66,7%) пациентка отмечала жалобы на тяжесть и чувство распирания в области голеней (симптом «гудящих или беспокойных ног»), судороги, боль, тяжесть в ногах. При этом из анамнеза установлено, что у 11 из них до начала ЗГТ таковые отсутствовали, а у 21 отмечено явное прогрессирование уже имевшихся до гормональной терапии жалоб.

Сравнительные данные по динамике субъективных ощущений у пациенток до и через 4 мес ЗГТ после 2-месячного приема препарата Флебодиа 600 представлены на рис. 2. Отмечено, что чувство тяжести и распирания у 31 пациентки с индуцированной или усугубившейся флебопатией стало уменьшаться уже через 7–10 дней и практически исчезло к концу терапии.

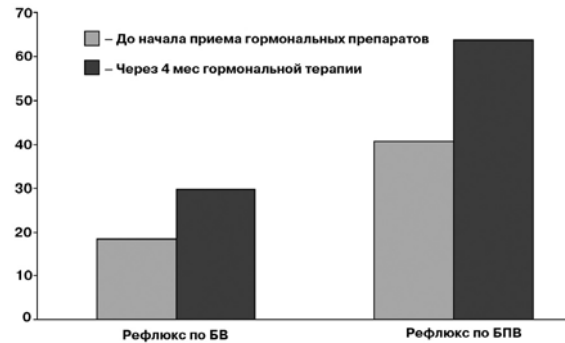


Рис. 1. Частота рефлюкса по магистральным венам до и после 4-месячной ЗГТ (n=27)

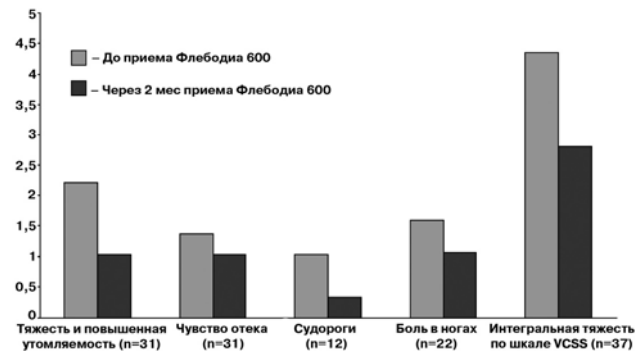


Рис. 2. Динамика симптомов флебопатии у пациенток, получающих ЗГТ, до и после 2 мес лечения препаратом Флебодиа 600 по 3-балльной шкале VCSS (n=37)

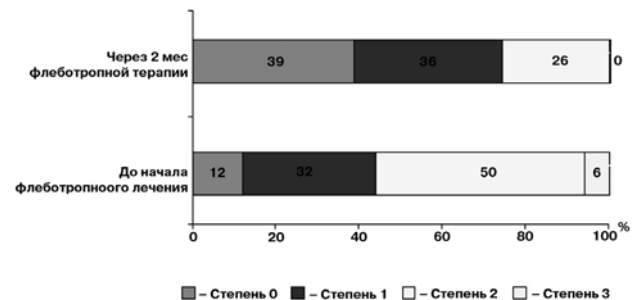


Рис. 3. Динамика выраженности проявлений ортостазозависимой флебопатии в процессе лечения препаратом Флебодиа 600 у женщин, принимающих ЗГТ

Таблица 2

Динамика уменьшения длины окружности конечности (в см) по сравнению с исходными значениями через 2 мес лечения (n=37)

Уменьшение длины окружности			
На середине стопы 0,56±0,02	Над лодыжками (маллеолярный объем) 0,72±0,03*	Мышечной части голени 1,15±0,05*	На середине бедра 1,16±0,07*

Примечание: \*p<0,05.



**Оценка диаметров венозных сосудов в ортостазе до и через 2 мес флеботропной терапии, проводимой на фоне продолжающейся гормональной терапии (n=37)**

Венозный сосуд	На фоне заместительной терапии		Через 2 мес приема Флебодиа 600 при продолжении ЗГТ		p*	p**
	Диаметр	Ортоstaticкий градиент диаметра	Диаметр	Ортоstaticкий градиент диаметра		
БВ	1,60±0,021	0,23±0,015	1,48±0,018	0,16±0,012	p<0,05	p<0,05
БПВ	0,75±0,018	0,11±0,010	0,66±0,017	0,08±0,012	p>0,05	p<0,01
ЗБВ	0,17±0,010	0,03±0,008	0,14±0,008	0,02±0,007	p>0,05	p>0,05

Примечание: \* – при сравнении изменения диаметра вен; \*\* – при сравнении изменения ортоstaticческого градиента.

К концу флеботропного лечения отеки исчезли у 10 пациенток, а у 18 – выраженность отечного компонента уменьшилась.

Шкала VCSS становится обязательной в научных исследованиях [4]. С целью более наглядной функциональной оценки ХВН в динамике применено ранее предложенное деление, основанное на представлениях об ортоstaticозависимой флебопатии (рис. 3).

Объективным показателем результативности проводимой флебопротекторной терапии служила измеряемая длина окружности ног (табл. 2).

При оценке эффективности препарата Флебодиа 600 результат лечения как хороший оценили 30 (81,0%) пациенток, 5 (13,5%) – как удовлетворительный, 2 (5,4%) не отметили положительного эффекта.

При сравнительном дуплексном сканировании венозных сосудов у пациенток до и через 2 мес флеботропного лечения на фоне продолжающегося приема гормонов, отмечено уменьшение просвета общей БВ, ЗБВ и БПВ (табл. 3), а также снижение частоты рефлюкса по БВ и БПВ. Так, из 11 пациенток, имевших рефлюкс по БВ, после лечения диосмином зарегистрировано его исчезновение у 6 и уменьшение протяженности – у 3. У 2 женщин динамики рефлюкса по БВ не отмечено.

Из 21 женщины с зарегистрированным рефлюксом по БПВ только у 5 не отмечено положительной динамики. У 8 человек рефлюкс после курса диосмина прекратился и еще у 8 – уменьшился.

Ортоstaticозависимая гормониндуцированная флебопатия [1] возникает у женщин, принимающих эстрогенсодержащие и комбинированные эстроген-гестагенные препараты, вследствие ряда известных эффектов половых гормонов: 1) эстрогены и прогестерон приводят к развитию дегенеративных изменений в сосудистой стенке, вызывая развитие вазодилатации и фибросклероза [9]; 2) эстрогены стимулируют гипертрофию интимы и меди в венозной стенке и вызывают десквамацию эндотелия; 3) прогестерон ведет к деградации коллагеновых и эластиновых волокон венозной стенки, запуская процесс ремоделирования венозной стенки [10]. Иллюстрацией флеботропного воздействия половых гормонов может служить экспериментальная модель варикоэза, созданная нами более 25 лет назад, в которой варикозная деформация вен задней лапы собак была индуцирована умеренной флебогипертензией (до 60 мм рт.ст.) при введении в их организм прогестерона и хориогонина (авторское свидетельство СССР на пионерское изобретение №1072088, приоритет от 25.06.82 «Способ моделирования варикозного расширения вен конечностей»). При этом при отсутствии гормонального воздействия данный уровень флебогипертензии у собак не приводил к варикоэзу вен.

В настоящее время широко применяются эстрогенсодержащие гормональные оральные комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы. В литературе имеются публикации о негативном действии препаратов этой группы на ве-

нозную систему [2]. При этом под «гормониндуцированной флебопатией» понимают состояние, когда первые симптомы флебопатии возникают при длительном (более 3 мес) приеме комбинированных гормональных оральных контрацептивов или на фоне ЗГТ у пациенток, находящихся в состоянии менаузы. В клинической практике различают две ситуации: 1) когда без этих препаратов женщина может обойтись (планирование беременности) и 2) когда гормональное лечение необходимо по медицинским показаниям. В последнем варианте важно иметь возможность защитить венозные сосуды пациентки назначением адекватных флебопротекторов.

Диагноз «флебопатия» базируется преимущественно на жалобах. Применяемые методики однократного исследования не дают прямой информации о функциональном резерве венозной стенки. Вместе с тем вследствие флебопатии в нижних конечностях к концу дня возникает венозная гиперволемиа, которая, кроме ощущения тесноты и тяжести, объективно проявляется увеличением объема мышечных частей ноги. Последнее можно регистрировать симптомом, заключающемся в ощущении большей тесноты в области икры при надевании сапог с высоким голенищем в конце дня, чем утром, и отражающем возникающий дополнительный объем крови в ответ на дневную нагрузку – симптом «тесного сапога» [3]. На это ощущение наслаивается чувство распирания, которое может иметь другой механизм – форсированное растягивание тканей голени (мышц, фасции, кожи, отдельных венозных сосудов и др.) увеличенным объемом венозной крови. Последнее увеличивает массу нижних конечностей к концу дня.

Использование повторяемого дуплексного сканирования с использованием длительного (дневного) ортоstaticческого теста позволяет объективизировать диагностику флебопатии. Критериями поражения, как показал проведенный нами цикл исследований, включая настоящее, могут считаться относительное увеличение просвета отдельных венозных сосудов, а также увеличение частоты и протяженности рефлюксов [4].

В работе отмечено, что ЗГТ у женщин продолжительностью более 4 мес ведет к возникновению отрицательных эффектов со стороны вен нижних конечностей, проявляющихся клинической картиной ортоstaticозависимой флебопатии: тяжестью, отечностью ног в конце дня. При дуплексном сканировании при этом выявляется увеличение диаметра магистральных вен и возникновение рефлюксов по ним после дневной ортоstaticической нагрузки.

Поскольку в ряде случаев ЗГТ у женщин в ряде случаев не имеет альтернативы, проблема защиты венозной стенки является актуальной. В этом плане использование препаратов диосмина имеет перспективу. Как показало настоящее исследование, назначение флеботоника и ангиопротектора Флебодиа 600 позволяет восстанавливать биофизические свойства венозных сосудов конечности, ослабить симптомы флебопатии и приводит к достоверному уменьшению интенсивности субъективных симптомов у пациенток с гормонин-

дуцированной ортостазозависимой флеботатией, возникающей в период перименопаузы и постменопаузы при приеме эстрогенгестагенсодержащих гормональных препаратов. Купирование субъективных симптомов, особенно боли, чувства распирания и отека нижних конечностей положительно отражается на психологическом состоянии пациенток и качестве их жизни.

Важно отметить, что у пациенток, продолжающих прием оральных контрацептивов, также происходит ослабление симптомов флеботатии в результате лечения Флебодиа 600

[4]. Особенно интересен положительный эффект применения флеботропного препарата у женщин в постменопаузе.

### ВЫВОДЫ

Полученные данные позволяют рекомендовать препарат Флебодиа 600 для широкого клинического применения в качестве флебопротектора для профилактики ортостазозависимой флеботатии в случаях аргументированного назначения гормональных контрацептивов с целью заместительной терапии продолжительностью более 4 мес.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амбулаторная ангиология. Под общ. ред. А.И. Кириенко, В.Ю. Богачева, В.М. Кошкина. – М.: Литтерра, 2007. – С. 328.
2. Богачев В.Ю. Гормоноиндуцированная флеботатия. Новая проблема современной флебологии. Ангиол. и сосуд. хир. 2002; 8 (3): 50–4.
3. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю. Флеботатия как нарушение вязко-упругих свойств стенки вен и факторы, влияющие на ее клиническое течение при варикозной болезни. Флеболомия. – 2003; 18: 8–13.
4. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Баженов В.Н. Влияние оральных контрацептивов на магистральных диаметров вен нижних конечностей в ортостазе и их коррекция. Ангиол. и сосуд. хир. 2008; 1: 75–7.
5. Покровский А.В., Сапелкин С.В. Классификация CEAP и ее значимость для отечественной флебологии. Ангиол. и сосуд. хир. 2006; 12 (1): 65–73.
6. Покровский А.В., Сапелкин С.В. Производные полусинтетического диосмина в лечении больных с ХВН – результаты проспективного исследования с применением препарата Флебодиа 600. Ангиол. и сосуд. хир. 2005; 11 (4): 73–9.
7. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю. Клиническая оценка тяжести флеботатии на основе детализации симптома тяжести. Ангиол. и сосуд. хир. 2003; 1: 67–70.
8. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Золотухин И.А., Голованова О.В. Полусинтетический диосмин (Флебодиа 600) в лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Ангиол. и сосуд. хир. 2006; 12 (2): 73–5.
9. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. Clin Hemorheol Microcirc 2005; 33 (4): 309–19.
10. Stevenson JC, Gaspard U et al. Points to consider for the development of new indications for hormone replacement therapies and estrogen-like molecules. Climacteric 1998; 1 (1): 12–7.

## ПОЛІЖИНАКС

**Склад:** 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО.

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

**Показання.** Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед аборт, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень

за вагітністю, що зазнала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.** Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 днів, профілактичний курс – 6 днів. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.

# Morphofunctional conditions of the endometrium in the late reproductive age patients with infertility

S.M. Kornienko

State Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology

The purpose of this study was to examine the morphofunctional state of endometrium in women of late reproductive age with infertility before IVF. The study involved 197 patients with infertility. Were performed ultrasound, fluid hysteroscopy and endometrial biopsy to examine the state of its receptor system. Were found that the US is not sufficiently informative for diagnostics of endometrial pathology in this category of patients: diagnostic findings during hysteroscopy included: endometrial polyp – 6.1%, endometrial hyperplasia – 4.0%, saddle uterus – 2.5%, uterine adhesions – 0.5% of cases. In general, primary false negative diagnoses recorded in 18.7% of patients. Immunohistochemical study of the expression of receptors for estrogen and progesterone in the endometrium revealed a dissonance between the indices in the stroma and glands: if the level of estrogen receptors in the glands and stroma in the majority of patients was higher than the population norm (in 84 and 66% cases, respectively), the number of progesterone receptors in stroma was reduced in 46% of women, and in the glands – increased in 59%.

**Key words:** *infertility, hysteroscopy, endometrial pathology, assisted reproductive technologies.*

Changes in the social status of women in many countries of the world, no doubt, can be considered one of the most significant achievements of recent years. Education, career, achieving a certain social status demanded that they change the attitude towards such an important purpose, as a reproduction. Delaying childbirth to a later period of life has led to the fact that at the time when a woman decides to take this step, its capabilities in the implementation of reproductive function are limited. This problem has a social background, therefore, the numbers of women of the late reproductive age treat infertility are increasing, and this trend is growing.

However, there are a number of health issues that complicate childbirth later in life, namely, the state of physical and gynecological health of women, aging of the reproductive system, poor quality oocyte, a low percentage of achieving pregnancy, problems carrying a pregnancy and the birth of a healthy child [1–3]. Thus, the assessment of the effectiveness of remedial measures and development of the algorithm of treatment of infertility in this group of patients getting urge.

Traditionally, the aging of the reproductive system and the actual loss of reproductive and menstrual function (menopause), as well as «perimenopause», accompanied by a significant decrease infertility. Some signs of aging of the reproductive function begin to grow in the fourth decade of a woman's life. These include the general decrease in the ability to conceive per one menstrual cycle, increasing the probability of offspring with a variety of chromosomal abnormalities, reducing the effectiveness of programs assisting reproduction [3, 4].

In recent years, the problem of restoring fertility in women of late reproductive age has been studied extensively in almost all developed countries. However, further progress in this important medical and social problem is impossible without a detailed study of the endometrium, which depends on both the offensive

and the favorable outcome of pregnancy. In connection with this, the large number of research works devoted to changes in the endometrium in various forms of reproductive disorders [5–7].

Detection of these changes enables a differentiated approach to the choice of treatment tactics in preparation for in vitro fertilization (IVF). The study of the quality of the endometrium in women with infertility allows you to predict the possible outcome of the methods of assisted reproductive technology, and ultimately affect the improvement of the effectiveness of treatment.

In this regard, the aim of this study was to examine morphological and functional condition of the endometrium in women of late reproductive age with infertility in preparation for IVF.

## MATERIAL AND METHODS

The endometrium in 197 patients of late reproductive age (35 to 45 years) with infertility was tested to solve this issue. The research took place in the comprehensive examination department of diagnostic and treatment of infertile marriages at the Donetsk regional center of maternal health prior to use of assisted reproductive technologies.

All patients evaluated somatic, gynecological and reproductive history, perform a full examination in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine [8]. All women in the framework of compulsory clinical and laboratory examination conducted ultrasonography (US) of pelvic organs on the unit Medison SA-8000 EX with multifrequency probe. Where tested the size and position of the uterus and ovaries, condition of the cervix, endometrial thickness and echogenicity, presence of fibroids, adhesions.

After full examination and treatment (if necessary) executed liquid hysteroscopy followed by morphological and immunohistochemical study of the endometrium. Liquid hysteroscopy (HS) was performed on day 7–8 of the menstrual cycle by standard methods (equipment of «KARL STORZ», the hard hysteroscope Hopkins, 30°, endomat Hamou II). The Turusola solution been used as the liquid medium to expand the uterine cavity. At the diagnosed the space uterine payed attention to the color, the thickness of the endometrium, matching day cycle, the state of the mouths of the Fallopian tubes, the presence of pathology.

The study of the expression level of the estrogen receptor- $\alpha$  and progesterone receptors in endometrial glands and stroma was performed by immunohistochemistry using test systems «Pakocytomation En Vision» (USA), HRP in accordance with the manufacturer's instructions. The level of receptor expression was determined by semi-quantitative receptor peroxidase staining as follows: considered the proportion of positive cells (heterogeneity of receptor expression) and reaction intensity (from 0 to +++), and further by the formula:

$$H = 3x + 2x + 1x$$

where N – number of points, the numbers 3, 2, 1 – the intensity of the color of the core, x – the percentage of stained core.

The frequency of endometrial pathology in relation to the method used to study, n (%)

Diagnosis	As a result of ultrasound	As a result of the HS
Endometrial polyps	104 (52,8)	92 (46,7)
Endometrial hyperplasia	64 (32,5)	72 (36,5)
Adenomyosis	34 (17,3)	37 (18,8)
Atrophy of the endometrium	0	7 (3,6)
Adhesions	5 (2,5)	6 (3,0)
Submucosal fibroids	57 (28,9)	27 (13,7)
Malformations of the uterus	2 (1,0)	7 (3,6)
Remains of bone fragments and ligation in uterus	0	4 (2,0)
The absence of pathology	39 (19,8)	21 (10,7)

Statistical analysis was performed on a PC using Word and Excel software packages. The average value error of the mean and proportion calculated. Data were considered significant at  $p < 0,05$ .

The average age of the surveyed patients was  $38,4 \pm 0,3$  years. The study of gynecological history has shown that every second woman had menstruation abundant (in 106 or 53.8%), one in three – painful (74 or 37.6%). Spotting before and / or after the menstrual period occurred in 31.0% (61) patients. Chronic adnexitis afflicted history of 90 or 45.7% of ovarian pathology – in 44 or 22.3%, ectopia of the cervix – at 72 or 36.6%, cervical dysplasia – at 3 or 1.5% endometrial polyp – 65, or 33.0%, cervical polyp – at 11, or 5.6%, uterine fibroids – 66 or 33.5%, endometrial hyperplasia – in 28 or 14.2%, endometriosis – 20 or 10.2 % breast pathology – in 10 or 5.1% of the patients. One-third of women (74 or 37.6%) had surgery on the genitals, including surgery on the ovary were performed in 55 (27.9%) patients in the womb – in 17 or 8.6%.

In the history of 58.9% (116) women had abortions, 14.7% (29) – spontaneous abortions, 7.1% (15) – ectopic pregnancy. Every third woman has never given birth – 34.0% (67). Most of the examinees were secondary infertility (at 63.5%, or 125 women). The duration of infertility ranged from 1 to 25 years and averaged  $7,3 \pm 0,5$  years.

**RESULTS AND DISCUSSION**

The main compliance of patients during treatment were infertility – 100.0%. Also registered giperpolimenoreya (61 or 31.0%), intermenstrual spotting (at 26 or 13.2%), and other menstrual irregularities (in 4 or 2.0%), recurrent pain in the lower abdomen (in 12, or 6.1%). In some women (32 or 16.2%) HS was conducted in connection with the fact that with ultrasound have been found endometrial hyperplastic changes mainly polyps (30 or 15.2%). High frequency of these findings confirms the data and others in favor of the feasibility of ultrasound scanning planned gynecological examinations of women of late reproductive and perimenopausal age for early diagnosis of endometrial pathology [9].

Diagnoses based on the conducted ultrasound research as follows (Table): endometrial polyp – 52.8%, endometrial hyperplasia – 32.5%, submucosal uterine fibroids – 28,9%, adenomyosis – 17.3%, uterine adhesions – 25%, malformations of the uterus (bicornuate womb) – 1.0%.

The hysteroscopic study shawn the following diagnoses: endometrial polyp – 46.7%, endometrial hyperplasia – 36.4%, submucosal uterine fibroids – 13.7%, adenomyosis – 18.8%, endometrial atrophy – 3.6%, adhesions cavity uterus – 3.0%, the remains of bone fragments and ligation in the uterus – 2.0%, malformations of the uterus (womb saddle – 2.5%, intrauterine septum – 1.0%) – 3.6% of cases. In addition, 15.8% of women were recorded indirect signs of chronic endometritis. The absence of intrauterine pathology during the HS was observed in 10.7% of patients, whereas according to US figure was twice as much.

Combined uterine pathology was detected in the GS more than half of women – 53.3%. Most often it was endometrial hyperplasia with polyps – 16.2%. In 11.7% of patients there was a combination of endometrial hyperplasia with uterine myoma, at 9.1% – with uterine polyps. It recorded as 8.1% of cases the presence of endometrial hyperplasia and adenomyosis with 7.1% – polyps with adenomyosis. The combination of chronic endometritis with hyperplasia was observed in 13.2% of women.

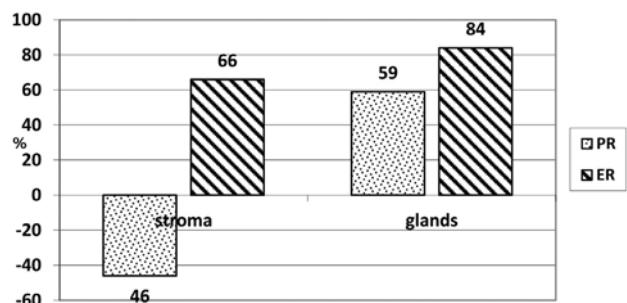
Diagnostic findings in the HS as follows: endometrial polyp – 6.1% endometrial hyperplasia – 4.0%, saddle-shaped womb – 2.5%, adhesions of the womb – 0.5% of cases. In general, primary false negative diagnoses were recorded in 18.7% of patients.

In addition, 9.6% of women the presence of GE endometrial polyps were not confirmed, at 2.5% – of endometrial hyperplasia in 15.2% – submucous uterine fibroids who are diagnosed by ultrasound. In total, the diagnoses were not confirmed in nearly 40% of cases.

The findings suggest that women of late reproductive age in preparation for infertility treatment by assisted reproductive technologies is mandatory conduct diagnostic hysteroscopy to reduce the time and improve the effectiveness of treatment.

Immunohistochemical study of the expression of receptors for estrogen and progesterone in the endometrium revealed a dissonance between the indices in the stroma and glands (Figure). It should be noted that almost two-thirds of women of late reproductive age had abnormalities on these parameters. It can be seen that if the level of 6-ER and in the glands and stroma in the majority of patients had higher rate of population (84 and 66%, respectively), that the amount of PR in the stroma was reduced in 46% of women, and glands – have increased 59%.

Similar data were obtained by many other authors who have studied the question of endometrial pathology in infertility and endometrial receptivity changes established in women with infertility [10, 11]. However, it should be noted that it vary for different authors. Thus, according to A. Samoilova, with endometrial hyperplastic processes there is enough progesterone



The proportion of women with impaired receptors content in endometrium



receptors in the stroma and glands, while the estrogen receptor – decreased [12].

Violation of the expression of receptors for steroid hormones in the endometrium leads to disruption of implantation in patients with infertility, and the resulting study data indicate a change receptivity of the endometrium in women of late reproductive age with infertility, which should be considered when developing programs for managing these patients.

### CONCLUSIONS

Thus, the study showed that:

1. The ultrasound performed only in women of late

reproductive age with infertility before using assisted reproductive technology does not give a reliable picture of the state of the endometrium, as in 18.7% of cases when the hysteroscopic endometrial pathology found not diagnosed by ultrasound.

2. Hysteroscopy conducted with further immunohistochemical studies to determine the endometrial expression of steroid hormone receptors should be a mandatory component of the survey late reproductive age patients with infertility, which will optimize the preparation to the programs of assisted reproductive technologies and to increase the effectiveness of treatment.

### Морфофункциональное состояние эндометрия у пациенток позднего репродуктивного возраста с бесплодием

С.М. Корниенко

Целью настоящего исследования явилось изучение морфофункционального состояния эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием на этапе подготовки к экстракорпоральному оплодотворению. Проведено обследование 197 пациенток с бесплодием. Всем пациенткам выполняли УЗИ, жидкостную гистероскопию и биопсию эндометрия для изучения состояния его рецепторного аппарата. В результате исследования установлено, что УЗИ является недостаточно информативным для диагностики состояния эндометрия и матки у данной категории пациенток: диагностические находки при гистероскопии включали полип эндометрия – 6,1%, гиперплазию эндометрия – 4,0%, седловидную матку – 2,5%, синехии полости матки – 0,5% случаев. В целом, первичные ложноотрицательные диагнозы зафиксированы у 18,7% пациенток. Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону в эндометрии выявило диссонанс между показателями в строме и железах: если уровень рецепторов к эстрогенам в железах и в строме у большинства пациенток был выше популяционной нормы (у 84% и 66% соответственно), то количество прогестероновых рецепторов в строме было снижено у 46% женщин, а в железах – повышено у 59%.

**Ключевые слова:** бесплодие, гистероскопия, патология эндометрия, вспомогательные репродуктивные технологии.

### Морфофункціональний стан ендометрія у пацієнток пізнього репродуктивного віку з безпліддям

С.М. Корниєнко

Метою даного дослідження було вивчення морфофункціонального стану ендометрія у жінок пізнього репродуктивного віку з безпліддям на етапі підготовки до екстракорпорального запліднення. Проведено обстеження 197 пацієнток з безпліддям для вивчення стану ендометрія. Для цього всім пацієнткам виконували УЗД, рідинну гістероскопію і біопсію ендометрія з метою вивчення стану рецепторного апарату. У результаті дослідження встановлено, що УЗД є недостатньо інформативним для діагностики стану ендометрія і матки даної категорії пацієнток: діагностичні знахідки при гістероскопії включали поліп ендометрія – 6,1%, гіперплазію ендометрія – 4,0%, седлоподібну матку – 2,5%, синехії порожнини матки – 0,5% випадків. В цілому, первинні ложнонегативні діагнози зафіксовані у 18,7% пацієнток. Імуногістохімічне дослідження експресії рецепторів до естрогенів і прогестерону в ендометрії виявило дисонанс між показниками в стромі і залозах: якщо рівень рецепторів естрогенів і в залозах і в стромі у більшості пацієнток був вище популяційної норми (у 84% і 66% відповідно), то кількість прогестеронових рецепторів в стромі була знижена у 46% жінок, а в залозах – підвищена у 59%.

**Ключові слова:** безпліддя, гістероскопія, патологія ендометрія, допоміжні репродуктивні технології.

### REFERENCES

1. Liu K. Advanced reproductive age and fertility / K. Liu, A. Case // J Obstet Gynaecol Can. – 2011. – Vol. 33 (11). – P. 1165–1175.
2. Advanced reproductive age and fertility / [Kimberly L, Case A, Cheung AP, Sierra S, AlAsiri S, et al] // Int J Gynaecol Obstet. – 2012. – Vol. 117 (1). – P. 95–102.
3. Johnson J.A. Delayed child-bearing / J.A. Johnson, S. Tough // J Obstet Gynaecol Can. – 2012. – Vol. 34 (1). – P. 80–93.
4. Broekmans F.J. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends / FJ Broekmans, E.A.H. Knauff, E.R. te Velde, N.S. Macklon, B.C. Fauser // Trends in Endocrinol Metabol. – 2008. – Vol. 18. – P. 58–65.
5. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment Hum Reprod Update (2011). –17 (2). – 242–253.
6. The human endometrium as a fertility-determining factor // Human Reproduction Update. – Vol. 12, Issue 5. – P. 617–630.
7. Dallenbach-Hellweg G. The endometrium of infertility. A review / G. Dallenbach-Hellweg // Pathol Res Pract. – 1984. – Vol. 178 (6). – P. 527–37.
8. Mandate of the Ministry Health of Ukraine № 787 od 09.09.2013. Procedure of implementation of the supportive reproductive technology in Ukraine.
9. Reproductive health of aging women / NG Mishieva, TA Gatineau AN Abubakirov, HR Surmava, SM Eapen // doctor. – 2006. – № 9. – P. 23–28.
10. Immunohistochemical study of the expression of steroid hormone receptors in the endometrial hyperplastic processes. / O. Lysenko, Ashhab MK Strizhova NV [Et al.] // Archives of Pathology. – 2004. – T. 66, N 2. – P. 7–10.
11. Lokshin VN The structure of womb pathology in women with infertility of various origins / VN Lokshin, GA Aldangarova. // Modern approaches to the treatment of infertility: Sat. scientific. works. Ekaterinburg, 2002. – S. 106–107.
12. Samoilov AV The receptor status of endometrium in women with infertility /A.V. Samoilov, EV Kostrova, LA Lyubovtseva // Reproductive Technology Today and Tomorrow: materials XVIII Annual International Conference RAHR, Samara, 4–6 September 2008. – Samara. – 2008. – S. 52–53.

Статья поступила в редакцию 15.07.2015

# Ињекционная эфективность в таблетках<sup>1</sup>

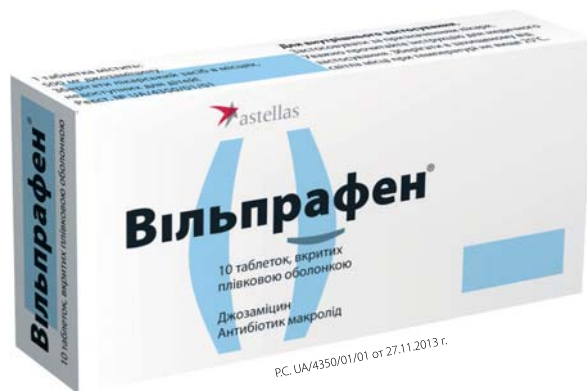
при инфекциях  
половой системы<sup>2</sup>



№1 в назначениях  
антибиотиков<sup>3</sup>

## Вильпрафен® джозамицин

Вильпрафен® – макролид,  
активный в отношении  
96–98% штаммов «атипичных»  
возбудителей ИППП<sup>4-6</sup>



1. СВ. Яковлев, ЕВ. Довгань. Аспекты эфективности антибиотиков. Справочник поликлинического врача. №6, 2014г., стр. 4-6
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Вильпрафен РС. РС. UA/4350/01/01 от 27.11.2013г.
3. По данным Аудита врачебных назначений RxTest за период с января 2012г по декабрь 2014 г. в назначениях пероральных форм антибактериальных средств системного применения J01 лидирует компания Астеллас, как в абсолютном числе назначений так и в долевым. ООО «Центр медико-фармацевтической информации и мониторинга».
4. Krausse R., et al. Clinical Microbiology and Infection. Accepted for publication (doi:10.1111/j.1469-0691.2009.03155.x).
5. Messano GA. et al. Ig Sanita Pubbl. 2011 Nov-Dec; 67 (6): 697–706.
6. Юрьев С.Ю. и соавт., Гинекология 2009; 11(4): 20–3.

### Інструкція (інформація для фахівців) для медичного застосування препарату Вільпрафен® (Wilgrafen®)

**Склад:** 1 таблетка містить джозаміцину 500 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Інфекційні захворювання, спричинені чутливими до джозаміцину мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів, стоматологічні інфекції, інфекції шкірного покриву та м'яких тканин, інфекції сечостатевої системи. Вільпрафен® також рекомендований для застосування пацієнтам з алергічними реакціями на пеніцилін. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до антибіотиків групи макролідів, а також до компонентів препарату, виражені порушення функції печінки і жовчовивідних шляхів. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза **для дорослих** становить 1–2 г (2–4 таблетки) за 2–3 прийоми. У тяжких випадках дозу можна збільшити до 5 г і більше. Рекомендована доза **для дітей віком від 5 років** становить 50 мг/кг маси тіла на день, розділена на кілька прийомів. Для досягнення чіткого дозування застосовують інші лікарські форми препарату. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини. Препарат застосовують між прийомами їжі. Зазвичай тривалість лікування визначає лікар. Відповідно до рекомендації ВООЗ щодо застосування антибіотиків, тривалість лікування стрептококових інфекцій становить не менше 10 днів. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: дискомфорт у шлунку, нудота, дискомфорт у животі, блювота, діарея, стоматит, запор, втрата апетиту, псевдомембранозний коліт. З боку імунної системи: ангіоневротичний набряк Квінке та анафілактичні реакції. З боку шкіри та підшкірної тканини: кропив'янка, бульозний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пурпура, набряк обличчя. З боку гепатобілярної системи: порушення функції печінки, яке зазвичай виявляється, але не обмежується, холестатичними реакціями з помірним ушкодженням печінки; жовтяниця.

Представництво компанії «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» в Україні: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, д.13, корп. 7В, оф. 41  
Тел. +38 044 490-68-25

Інформація для спеціалістів здравоохранения, распространяемая на специализированных мероприятиях.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



# Характеристика даних інструментальних методів дослідження та особливості функціональної здатності гепатоцитів у жінок з фіброміомою матки на тлі ожиріння

Абдулрахман Абдулбасет Мослем, Т.М. Дрінь, О.М. Макаруч, С. Кантимир  
Івано-Франківський національний медичний університет

Результати сучасних статистичних досліджень свідчать про стабільний ріст числа жінок з гіперпластичними процесами матки. Гіперпластичні процеси матки відносяться до найбільш поширених захворювань жіночих статевих органів. У числі факторів ризику їхнього виникнення поряд зі спадковістю провідну роль відіграють як фактори зовнішнього середовища, так і порушення метаболічного гомеостазу організму. Суттєвим фактором ризику є ожиріння, особливо в тих випадках, коли воно поєднується з цукровим діабетом та артеріальною гіпертензією. Для виконання поставленого завдання були використані сучасні методи, а саме: окремі інструментальні обстеження (УЗД) та реовазогепатограма, а також проведений клініко-пαραклінічний аналіз історій хвороб гінекологічного відділення обласного перинатального центру 50 жінок з фіброміомою матки у віці від 35 до 45 років. Отримані результати свідчать, що у жінок з фіброміомою матки на тлі ожиріння відзначено суттєві порушення функції гепатобілярної системи, які тісно пов'язані з тяжкістю дисгормональних порушень, причому глибоке ураження гепатоцитів може бути незворотним, що вимагає патогенетичної корекції шляхом включення препаратів з гепатопротекторним та антиоксидантним впливом.

**Ключові слова:** фіброміома матки, захворювання гепатобілярної системи, реовазогепатограма.

Результати сучасних статистичних досліджень свідчать про стабільний ріст числа жінок з гіперпластичними процесами матки, причому діагностований у них дисгормоноз та наявність первинного афекту в шоківому органі можуть служити предикторами розвитку злоякісної пухлинної прогресії. У числі факторів ризику разом зі спадковістю провідну роль відіграють як фактори зовнішнього середовища, так і порушення метаболічного гомеостазу організму. Суттєвим фактором ризику є ожиріння, особливо в тих випадках, коли воно поєднується з цукровим діабетом та артеріальною гіпертензією, що на даний момент розуміється під поняттям «метаболічний синдром». Гіперпластичні процеси матки відносяться до найбільш поширених захворювань жіночих статевих органів. Частота їх неухильно зростає і становить від 30% до 50% у жінок старше 35 років, а за даними аутопсії – 80% [1, 2]. Основне місце серед них посідає фіброміома матки, частота якої у жінок репродуктивного віку становить 20–30% [4]. Ця патологія не лише спричиняє зниження працездатності та погіршення «якості життя» жінок, а і часто є причиною порушення репродуктивної функції, зумовлюючи зростання частоти безпліддя, невиношування та передчасних пологів [3].

**Мета дослідження:** оцінювання результатів інструментальних методів обстеження та функціональної здатності гепатоцитів у жінок з фіброміомою матки на тлі ожиріння.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети були використані результати додаткових сучасних методів дослідження, зокрема, інструментальні обстеження (УЗД, реовазогепатограма). Реовазогепатографію проводили за допомогою реографа РГ-4-01 з синхронним записом електрокардіограми натще, після 10–15-хвилинного горизонтального положення жінки з затримкою дихання на неглибокому вдиху. Активний електрод встановлювали на шкіру по середньоключичній лінії на праву реберну дугу, пасивний – на 1,0–1,5 см нижче межі правої легеневої середини між навколохребтовою та задньою підпахвинною лінією. УЗД органів малого таза з обчисленням яєчниково-маткового індексу, УЗД печінки, нирок, щитоподібної залози, грудних залоз проводили із застосуванням лінійних і секторальних датчиків до апарату «Аloka-630» (Японія).

Також для вирішення поставлених завдань нами проведений клініко-параклінічний аналіз історій хвороб гінекологічного відділення обласного перинатального центру 60 жінок у віці від 35 до 45 років, які були розподілені на групи: I група (основна) – 30 жінок з фіброміомою матки та ожирінням; II група (порівняння) – 30 жінок з фіброміомою матки та нормальним живленням; III група (контрольна) – 20 жінок репродуктивного віку зі збереженим менструальним циклом без ознак гіперпластичних захворювань репродуктивної сфери.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження серед пацієнтів основної групи виявлено певну хронічну патологію гепатобілярної системи – у 56,67% (34) пацієнток. У цілому хронічний гепатит холестатичної етіології був діагностований у 25,0% (15), а хронічний холецистопанкреатит – у 5% (3) жінок з фіброміомою матки. Серед дискінезій переважала гіпотонічна – 43,3% (26 випадки). Гіпертонічну дискінезію було виявлено у 6,6% (4 пацієнтів), а змішана зустрічалась у 33,3% (20 випадків). Гіпотонічну біліарну та змішану дискінезію частіше виявляли у жінок основної групи. Гіпертонічну – навпаки в осіб групи порівняння. Первинні дискінезії склали 23,3% (14 випадків від усіх дискінезій).

Слід зазначити, що у пацієнтів основної дослідної групи відзначено у 23 випадках (76,66±2,22%) дискінезію жовчних шляхів, у 19 (63,30±4,16%) – безкам'яний холецистит, у 8 випадках (26,6±3,82%) – калькульозний холецистит, у 11 (36,66±3,26%) – хронічний гепатит, у 2 випадках (6,66±3,27%) – хронічний холецистопанкреатит, у 11 випадках (36,66±4,28%) – неалкогольна жирова хвороба печінки, що свідчить про статистично достовірне збільшення дискінезії жовчовивідних шляхів, запального процесу жовчного міхура та ураження паренхіми



печінки у даної категорії жінок. Тоді як у пацієнток групи порівняння патологія гепатобіліарної системи спостерігалася тільки у 3 жінок ( $10,00 \pm 2,17\%$ ) (серед них дискінезії жовчних шляхів становили 3 ( $10,00 \pm 2,17\%$ ), у поєднанні з хронічним холециститом без конкрементів – у одному випадку ( $3,33 \pm 1,15\%$ ), причому дані нозології були діагностовано при ретельному обстеженні в плані виконання даної діагностичної програми.

Сукупність клініко-анамнестичних даних та результатів об'єктивного та лабораторно-інструментального дослідження у жінок контрольної групи засвідчили тільки у 2 випадках ( $10,00 \pm 5,48\%$ ) – дискінезію жовчних шляхів, у 1 випадку ( $5,00 \pm 1,55\%$ ) – прояви дифузного ураження паренхіми печінки за даними УЗД.

При аналізі отриманих даних за результатами інструментального дослідження печінки у жінок з фіброміомою матки разом із виявленим синдромом цитолізу, холестази, печінково-клітинної недостатності, верифіковано УЗ-ознаки жирового гепатозу, порушення моторно-евакуаторної функції жовчного міхура та ін. При УЗД печінки у  $36,7\%$  (22 пацієнтки) виявлена гепатомегалія за рахунок правої частки печінки, причому  $26,7\%$  (16 жінок) склали пацієнтки основної групи. Розміри лівої частки печінки були в межах норми і не відрізнялися від даних контрольної групи. При оцінюванні паренхіми печінки виявлені дифузні зміни та відсутність змін контурів печінки та судинного малюнку у 2 (6,6%) пацієнток групи порівняння та у 11 (36,7%) пацієнток основної групи. Отримані дані індексу затухання ультразвуку перевищували значення контролю та склали  $64,12 \pm 1,00\%$  та  $52,14 \pm 0,06\%$ . Діаметри загальної печінкової артерії, власної печінкової артерії, воротної вени, загальної жовчної протоки знаходилися в межах нормальних значень.

У групах обстежених пацієнток встановлено УЗ-ознаки холестерозу жовчного міхура, що визначалися достовірним підвищенням щільності його стінки на фоні зниження скоротливої здатності та збільшення об'єму (в основній групі до  $21,9 \pm 2,8 \text{ см}^3$ , в групі порівняння до  $16,2 \pm 2,1 \text{ см}^3$ ). Скоротлива здатність жовчного міхура в групах була зниженою до  $32,4 \pm 3,2\%$  в основній групі проти  $38,6 \pm 4,4\%$  – в контрольній групі. Це можна пояснити структурними змінами органів гепатобіліарної системи на фоні порушення ліпідного обміну при дисгормональних порушеннях. Коефіцієнт гомогенності жовчного міхура був зниженим у обох групах, найбільш низьким він був у основній групі –  $2,16 \pm 0,22$  в порівнянні з контрольною. Зменшення однорідності стінки жовчного міхура пов'язано з включенням в його структуру ефірів холестерину. Ці процеси найбільш характерні для холестерозу жовчного міхура, а порушення моторно-евакуаторної функції є додатковим тому підтвердженням. Патологічні зміни жовчного міхура у жінок з фіброміомою матки супроводжуються жировою інфільтрацією печінки. Установлені структурні порушення органів гепатобіліарної системи дозволяють нам віднести їх до проявів дисметаболических процесів, дистрофічних змін печінки. У  $26,7\%$  пацієнток основної групи виявлено УЗ-ознаки жирового гепатозу. У даному випадку можна стверджувати, що гепатоз – не хвороба, а синдром, що відображає суттєві метаболічні розлади печінки.

Виходячи з викладеного вище, у 60 жінок з фіброміомою матки та у 20 здорових пацієнток контрольної групи проводили вивчення стану регіонального кровотоку в печінці методом реогепаатографії.

При оцінюванні реогепаатограм у жінок з фіброміомою матки нами було встановлено, що вихідні дані кровонаповнення судин печінки (PI) були різко зниженими як у групі порівняння, так і в основній групі ( $0,68 \pm 0,02$  та  $0,46 \pm 0,05$  відповідно) відносно показників контрольної групи ( $0,76 \pm 0,06$ ) ( $p < 0,05$ ).

Також відзначено підвищення тону магістральних артерій (V6) до  $0,46 \pm 0,06$  од. проти  $0,98 \pm 0,14$  од. у контролі, з паралельним зниженням тону артерій опору (V м.н.) до  $0,54 \pm 0,08$  од. Зниження тону артерій опору на фоні зниже-

ного кровонаповнення судин печінки призводило до появи патологічної інтрапечінкової перфузії і проявів «синдрому обкрадання» гепатоцитів, що було одним з провідних факторів розвитку печінкової дисфункції. Одночасно спостерігалася зниження венозного відтоку, про що свідчило зменшення ДСІ до  $40,68 \pm 2,10$  од. у групі порівняння та  $42,12 \pm 1,02$  од. в основній групі проти  $56,52 \pm 4,12$  од. у контролі ( $p < 0,05$ ).

Наведені дані дозволяють стверджувати, що фіброміома матки на тлі не тільки дисгормональних, але й дисметаболических порушень призводить до глибокого ураження печінкової гемодинаміки, зниження кровонаповнення печінки, в результаті виникнення перед- і післякапілярного опору. Реогепаатограма є достатньо простим і доступним методом діагностики тяжкості ураження печінки у пацієнток з фіброміомою матки і дозволяє оцінити ступінь порушення мікроциркуляції в печінці та ураження її функції, характерними особливостями яких є наявність опору току крові в капілярах та їхнього запусіння внаслідок розвитку юктакапілярної циркуляції.

## ВИСНОВКИ

Як свідчать результати досліджень, фіброміома матки та супутні дисгормональні порушення на тлі ожиріння часто поєднуються з функціональним і морфологічним ураженням гепатоцитів. Порушення вуглеводного та ліпідного обміну при гіперпластичних процесах біометрія у жінок з надмірним живленням призводить не тільки до деструктивних процесів печінкової тканини з проявами синдрому цитолізу, а й ураження функціонального стану печінки.

У пацієнток з фіброміомою матки на тлі ожиріння створюються передумови для розвитку функціональних порушень гепатоцитів, оскільки у наявності – глибоке ураження печінкової гемодинаміки, зниження кровонаповнення печінки, в результаті виникнення перед- і післякапілярного опору.

Отримані результати свідчать, що глибокі функціональні розлади в гепатоцитах у жінок з фіброміомою матки та ожирінням, вимагають патогенетичної корекції шляхом включення препаратів з гепатопротекторним, антиоксидантним та ангіопротекторним впливом.

## Характеристика даних інструментальних методів дослідження и особенности функциональной способности гепатоцитов у женщин с фибромиомой матки на фоне ожирения

**Абдулрахман Абдулбасет Мослем, Т.Н. Дринь, А.Н. Макачук, С. Кантимир**

Результаты современных статистических исследований свидетельствуют о стабильном росте числа женщин с гиперпластическими процессами матки. Гиперпластические процессы матки относятся к наиболее распространенным заболеваниям женских половых органов. В числе факторов риска их возникновения вместе с наследственностью ведущую роль играют как факторы внешней среды, так и нарушения метаболического гомеостаза организма. Существенным фактором риска является ожирение, особенно в тех случаях, когда оно сочетается с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Для выполнения поставленной задачи были использованы современные методы, а именно: отдельные инструментальные обследования (УЗИ) и реовазогепаатограмма, а также проведен клинико-параclinical анализ историй болезней гинекологического отделения областного перинатального центра 50 женщин с фибромиомой матки в возрасте от 35 до 45 лет. Полученные результаты позволили отметить, что у женщин с фибромиомой матки на фоне ожирения отмечены значимые нарушения функции гепатобилиарной системы, которые тесно связаны с тяжестью дисгормональных нарушений, причем глубокое поражение гепатоцитов может быть необратимым, что требует патогенетической коррекции путем включения препаратов с гепатопротекторным и антиоксидантным действием.

**Ключевые слова:** фибромиома матки, заболевания гепатобилиарной системы, реовазогепаатограмма.

**Description of Data of Instrumental Research Methods and the Peculiarities of Functional Capacity of Hepatocytes in Obese Women with Uterine Fibroids**

**Abdulrahman Abdulbaset Moslem, T.N. Drin, A. Makarchuk, S. Kantymyr**

Modern statistical studies point to a steady increase in the number of women with hyperplastic processes of uterus. Hyperplastic uterine processes are the most common diseases of the female genital organs. Among the risk factors for their occurrence along with heredity a leading role is played by environmental factors and violation of metabolic homeostasis of the organism. An important risk factor is obesity, especially when it is combined with diabetes and hypertension. For the

task the modern methods were used, namely: individual instrumental examination (US) and rheovasohepatography, also the clinical and paraclinical analysis of case records of the gynecological department of the Regional Perinatal Center of 50 women with uterine fibroids aged 35 to 45 years was conducted. The obtained results allowed to note that women with uterine fibroids on the background of obesity observed significant dysfunction of hepato-biliary system, which is closely related to the severity of dishormonal violations, where deep affection of hepatocytes may be irreversible, requiring correction by including pathogenic drugs with hepatoprotective and antioxidant effects.

**Key words:** uterine fibroids, diseases of hepato-biliary system reovazohepatohrama.

**Сведения об авторах**

**Абдулрахман Абдулбасет Мослем** – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 75014 . г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

**Дринь Тарас Николаевич** – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 75014 . г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

**Макарчук Оксана Михайловна** – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 75014 . г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2, тел.: 050-52-10-192

**Кантимир София Олеговна** – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 75014 . г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Косей Н.В. Оптимизация органосохраняющего лечения лейомиомы матки с применением левоноргестел-выделяющей системы / Н.В. Косей // Дайджест професійної медичної інформації «Зростаючий малюк». – 2010. – № 25. – С. 20–26.
2. Татарчук Т.Ф. Функциональные заболевания печени в практике гинеколога / Т.Ф. Татарчук, Т.В. Шевчук // Здоровье женщины. – 2006. – № 3 (27). – С. 250–260.
3. Функция эндотелия у больных с фибромиомой матки / В.А. Питько, И.А. Гузь, А.Д. Демиденко, Т.Л. Весич и др. // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2009. – № 2. – С. 132–134.
4. Пролиферативная активность эндометрия у пациенток с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий / Н.А. Литвинова, Ю.Н. Задонская, Т.А. Демура и др. // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 4. – С. 41–44.

Статья поступила в редакцию 31.03.2015

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

**НОВЫЙ ПРИБОР ОБЛЕГЧИТ ЖИЗНЬ ДИАБЕТИКОВ**

Новый лазерный сенсор, определяющий уровень сахара в крови, может изменить жизнь миллионов людей, страдающих от диабета. Стандартная процедура измерения уровня глюкозы предусматривает укол и другие инвазивные методы.

В настоящий момент пациенты с диабетом вынуждены наблюдать за уровнем сахара в крови с помощью тестов, требующих образца крови. Это причиняет значительный дискомфорт и неудобство.

Новая технология, разработанная профессором Джин Джоуз и

командой из университета Лидса, Великобритания, предусматривает небольшое устройство с низко мощным лазером и позволяет измерять уровень глюкозы в крови без прокалывания кожи. У прибора имеется функция постоянного наблюдения, и его можно носить на себе. По мнению разработчиков, эта идея способна облегчить жизнь многих диабетиков, позволив им контролировать уровень глюкозы без необходимости имплантата.

Что касается медицинских учреждений, новый прибор может

сократить расходы, связанные с традиционными методами контроля уровня сахара в крови, а также обеспечить бесперебойное наблюдение за состоянием пациентов и прогрессом в их лечении.

Технология лицензировала компанией Glucosense Diagnostics. Для появления продукта на рынке необходимы дополнительные клинические исследования и оптимизация.

Источник: [www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)

# Корекція гіперандрогенних порушень у жінок із синдромом полікістозних яєчників

**Т.В. Герасимова, О.М. Голчук**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ  
Жіноча консультація ЦРП Печерського району, м. Київ

У статті представлена інформація, присвячена проблемі порушення репродуктивної функції та синдрому гіперандрогенії. Наведено дані ефективності і безпеки застосування полікомпонентного органічного препарату Стиміфол в комплексі терапії з метою нормалізації гормонального статусу в жінок із порушенням менструального циклу.

**Ключові слова:** гіперандрогенний синдром, полікістоз яєчників, надмірна маса тіла, Стиміфол, Гарцинія.

Гіперандрогенія – клінічний синдром, що розвивається внаслідок надлишкового (абсолютного або відносного) вмісту в крові вільних форм андрогенів. Це не дивлячись на те, що наявність в організмі жінки андрогенів (тестостерону, андростендіону) – біологічна необхідність: вони є незамінним субстратом для синтезу в яєчниках, жировій і нервовій тканинах естрогенів [1].

Андрогени стимулюють секреторні і анаболічні процеси, в тому числі і процес розмноження, активують лібідо. Завдяки різним точкам прикладання і пов'язаними з цим ефектами саме баланс концентрації андрогенів зумовлює гармонічне функціонування як репродуктивної, так і інших органів і систем.

Є декілька основних джерел синтезу андрогенів [2]:

- яєчники (тека-клітини внутрішньої оболонки фолікула і строма);
- надниркові залози (сітчаста зона кори);
- периферійні тканини (жирова клітковина, шкіра, скелетні м'язи, головний мозок).

У регуляції синтезу андрогенів беруть участь:

В яєчниках:

- ЛГ
- ФСГ
- інтрояєчникові фактори росту (ІФР та ін.)

У надниркових залозах:

- АКГГ.

Найбільш активним метаболітом є дигідротестостерон (ДГТ).

Основні напрямки дії андрогенів в різних органах:

Внутрішньогонадна дія андрогенів:

- беруть участь в процесах утворення домінантного фолікула;
- сприяють зростанню фолікула;
- при високих концентраціях спричиняють атрезію фолікула.

Центральна дія андрогенів:

- пригнічення пульсівної секреції ГнРГ і ГТ за принципом зворотного зв'язку;
- пригнічення секреції ФСГ шляхом стимуляції інгібіну в клітинах гранулози.

Периферійна дія андрогенів:

- атрофічні процеси в ендометрії і міометрії;
- гіпоплазія матки;
- атрофія залозистої тканини грудної залози, пригнічення лактації.

Згідно з сучасними даними гіперандрогенія спостерігається у 10–20% жінок і відіграє провідну роль у патогенезі синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), стромального текозу яєчників, гірсутизму, акне, себореї, андрогенної алопеції.

Гіперандрогенія – причина порушень оваріально-менструального циклу (аменорея та ін.), ановуляторного безпліддя і пов'язана з підвищеним ризиком метаболічних розладів (ожиріння, цукровий діабет II типу, рак яєчників і матки, серцево-судинні патології). Особливу групу гіперандрогенних станів, які можна назвати природною, або віковою, гіперандрогенією, складають пубертатні та постменопаузальні ускладнення. Передчасне адренархе нерідко є першим маркером низки метаболічних порушень, що призводять у статевозрілих жінок до розвитку метаболічного синдрому, або Х-синдрому [3].

## Класифікація Гіперандрогенія станів (І.І. Дедов) [4].

Непухлинні (функціональні) форми «істинної» гіперандрогенії:

- СПКЯ;
- стромальний текоматоз яєчників, гіпертекозний (HAIR-AN) синдром;
- вроджена гіперплазія кори надниркових залоз (класична і некласична форми);
- гіперпролактинемія;
- гіперкортицизм (хвороба і синдром Іценко-Кушінга);
- акромегалія.

Пухлинні форми «істинної» гіперандрогенії:

- андрогенпродукувальні пухлини яєчників (андробластоми, ліпідоклітинні пухлини, текоми та ін.)
- андрогенпродукувальні пухлини надниркових залоз (андростероми, кортикоандростероми).

Транспортні (диспротеїнемічні) форми гіперандрогенії – зниження продукції у печінці глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС):

- гепатити, цироз;
- гіпотиреоз;
- гіпоестрогенія;
- застосування екзогенних андрогенів, анаболічних стероїдів, глюкокортикоїдів.

Рецепторна форма гіперандрогенії – підвищення активності 5 $\alpha$ -редуктази в клітинах-мішенях:

- Спадково-конституційна (генетична або ідіопатична) форма.
- Зміна активності 5 $\alpha$ -редуктазної системи під впливом зовнішніх факторів.

Гормонально-активні злоякісні пухлини ендокринних органів підлягають невідкладному хірургічному лікуванню. У повсякденній клінічній практиці лікар найчастіше стикається з гіперандрогенією непухлинного генезу – функціональною гіперандрогенією.

Відомо, що естрогени стимулюють синтез ГЗСС в печінці. В умовах естрогенного дефіциту може спостерігатися відносно підвищення рівня вільних андрогенів. При діагностиці важливо враховувати визначення рівня естрогенів і фракцій андрогенів, а не тільки їх загальний вміст, який може залишатися нормальним. У 20–30% пацієток з гірсутизмом в крові визначається нормальний рівень загального тестостерону, у зв'язку з

Принципи терапії синдрому гіперандрогенії залежно від форми

Форми гіперандрогенії	Патогенетичне лікування
Яєчникового генезу	1. За відсутності інсулінорезистентності – антиандрогени +/- естроген-гестагенні препарати 2. За наявності інсулінорезистентності, незалежно від маси тіла – сетитайзери інсуліну (для вгодованих + нормалізація маси тіла) Гепатопротектори
Наднирковозалозного генезу	Глюкокортикоїди, гепатопротектори
Транзиторна форма	Гепатопротектори, зниження маси тіла, компенсація гіпотиреозу
Рецепторна форма	Флутамід, фінастерид, перміксон, спіронолактон, гепатопротектори

цим необхідно враховувати наявність такого стану, як відносна гіперандрогенія [5].

Основними причинами відносної гіперандрогенії є:

1. Підвищена активність ферменту 5 $\alpha$ -редуктази I типу.
2. Підвищена щільність ядерних дигідротестостерон-рецепторів.
3. Збільшення вільної фракції тестостерону в крові як результат зменшення синтезу СГСГ в печінці.

Метою лабораторної діагностики гіперандрогенних станів є визначення функціонального стану яєчників і надниркових залоз, виключення гіперпролактинемії, гіпотиреозу. Для цього досліджують і аналізують такі показники, як:

- тестостерон загальний;
- тестостерон вільний;
- індекс вільного тестостерону;
- естрадіол;
- ГЗСС;
- дегідроепіандростерон сульфат (ДГЕА-С);
- 17-ОН-прогестерон;
- ЛГ, ФСГ і їхнє співвідношення.

Важливим діагностичним критерієм є дослідження індексу вільного тестостерону ((ІВТ), Free androgen index (FAI) – розрахунковий показник, що визначає співвідношення молярної концентрації загального тестостерону до молярної концентрації ГСПС, виражене у відсотках [6].

Лікування гіперандрогенії проводять з урахуванням етіологічного фактора і є комплексним, із застосуванням гормонотерапії симптоматичних препаратів (табл. 1). Обов'язковим компонентом терапії гіперандрогенії є застосування гепатопротекторів.

Звертаючись до даних сучасних досліджень (La Colaboraci3n Cochrane Revisi3nes Cochrane), ми отримали доказові дані про взаємозв'язок функцій репродуктивної, гепатобіліарної та нервової систем. Гастроінтестинальні пептиди (холецистокінін, вазоактивний інтестинальний поліпептид та ін.) продукуються як в ЦНС, так і в травному тракті. Це пояснює поєднання захворювань травного тракту і гіпоталамічних розладів [4].

Хронічні запальні процеси в печінці через прямі та зворотні нервові і гуморальні зв'язки можуть спричинити розвиток гіпоталамічного синдрому [2].

Гіпоталамічні порушення будь-якої етіології можуть призвести до дистрофічних змін у печінці або дискінезії жовчовивідних шляхів, що веде до порушень її функції, а особливо – білковопродукувальної.

Запальні захворювання генітальної та екстрагенітальної локалізації, в тому числі вірусної етіології, – причина функціональної гіперандрогенії [7].

Гіперандрогенний стан є одним із основних компонентів метаболічного синдрому (МС). МС у жінок репродуктивного віку практикуючі лікарі визначали раніше як нейрообмінно-ендокринний синдром, що перебігає за типом легкої форми хвороби Кушінга. У жінок репродуктивного віку МС в поєднанні із СПКЯ є однією з найбільш частих причин ановуляторного

безпліддя, ранніх втрат вагітності. Частота даної патології становить приблизно 30–35% у структурі порушень репродуктивної функції і до 70% серед пацієток з рецидивними гіперпластичними процесами ендометрія [8].

Під впливом різних факторів (пологи, аборти, нейроінфекції, стреси, операції, травми та ін.) порушується нейроендокринна регуляція функції гіпоталамуса. Тому відзначається безліч дієцефальних симптомів (порушення сну, апетиту, спрага, запаморочення, головний біль, гіпертензія та ін.), що свідчать про центральний (гіпоталамічний) генез даної патології. У патогенез МС включають кілька систем: гіпоталамус–гіпофіз–надниркові залози, гіпоталамус–гіпофіз–яєчники, автокринна та ендокринна системи вісцеральної жирової тканини [9].

Ключову роль у регуляції репродуктивної функції відіграють гонадотропін-рилізінг-гормони (ГнРГ), при цьому гіпоталамус реагує на зміну рівня естрогенів. Зв'язок між кількістю жирової тканини і вмістом естрогенів був виявлений у низці досліджень, які встановили, що в жировій тканині відбувається ароматизація андрогенів і таким шляхом утворюється третина циркулюючих естрогенів [16]. Надлишок жирової тканини призводить до накопичення стероїдів, і кількість, і активність циркулюючих в крові естрогенів знижується. Аномальне функціонування гіпоталамуса призводить не тільки до нерегулярних менструальних циклів, але і до гіпоменструального синдрому та вторинної аменореї [17].

При вивченні менструальної функції у жінок з післяпологовим ожирінням виявили порушення тонічної і циклічної секреції гонадотропінів, що в 63% випадків призводить до розвитку ановуляторних кровотеч, з подальшим розвитком гіпоменструального синдрому або ациклічних кровотеч на тлі гіперпластичних процесів ендометрія.

Наслідком порушення нейроендокринного контролю функції гіпоталамуса є підвищення секреції і виділення адренокортикотропного гормону (АКТГ), пролактину; також порушується цирхоріальний ритм виділення гонадоліберину і відповідно гонадотропінів в гіпофізі. Естрон, що синтезується позагонадно з андрогенів, підвищує чутливість гіпофіза до гонадоліберину, що призводить до формування вторинних полікістозних яєчників (ПКЯ) [18].

На думку більшості дослідників, вторинні порушення менструального циклу і є наслідком ожиріння. При аліментарному ожирінні в 6 разів частіше відзначаються порушення менструальної функції і майже в 2 рази частіше – первинне безпліддя. Є пряма залежність між наростанням маси тіла і тяжкістю порушень оваріальної функції, що супроводжується ановуляцією, неповноцінністю лютеїнової фази циклу і зниженням кількості вагітностей.

Порушення нейромедіаторного контролю за функцією центрів харчової поведінки, які знаходяться в гіпоталамусі, призводить до підвищеного споживання їжі і ожиріння.

Наднирковозалозні андрогени (ДГЕА-С, тестостерон) і тестостерон, що синтезується в жировій тканині, також сприяють периферійній інсулінорезистентності. У жінок з ожирінням і анову-



ляцією виявляють більш високі концентрації естрогенів, естрадіолу і/або вільного естрадіолу, ніж в ранню фолікулярну фазу у жінок з ожирінням та збереженою овуляцією, а також з нормальною масою тіла. Тонічне підвищення рівня естрогенів, що утворюються в результаті периферійної конверсії андрогенів, за механізмом позитивного зворотного зв'язку діє на гіпофіз. Підвищене вивільнення біологічно активного лютеїнізувального гормону (ЛГ) веде до стимуляції продукції андрогенів стромою яєчників. Утворені в підвищених концентраціях андрогени слугують додатковими попередниками для подальшої ароматизації і перетворення естрогенів в адипоцитах – так замикається «порочне коло» [19].

У жінок із ожирінням та МС гіперандрогенія та ПКЯ формуються не тільки як наслідок метаболічних змін, але й в результаті первинного порушення нейроендокринного контролю секреції гонадотропіну. Надлишок андрогенів первинно з надниркових залоз, а потім з ПКЯ надходить в жирову тканину, де підвищується синтез естрогенів. Естроген, що синтезується позагонадно, призводить до розвитку гормонально-залежних захворювань в репродуктивній системі.

У результаті викладених вище ендокринно-метаболічних порушень різко збільшується продукція андрогенів. Необхідно чітко уявити джерела андрогенів, на які слід впливати при призначенні лікування. Можна виділити такі основні джерела гіперпродукції андрогенів: надниркові залози, жирова тканина, гіперінсулінемія, ПКЯ. Кардинальною ознакою МС є порушення менструальної і генеративної функцій на тлі прогресуючого збільшення маси тіла. Основними скаргами пацієнок є: порушення менструального циклу, невиношування вагітності, безпліддя, надмірне оволосіння, ожиріння і різні дієтологічні скарги. Причому надмірну масу тіла (НМТ) пацієнтки пов'язують з ендокринними порушеннями, а не з аліментарними чинниками. Тільки при ретельно зібраному анамнезі можна виявити наявність підвищеного апетиту і неадекватного ставлення до кількості споживаних калорій. Це пов'язано з порушенням функції центрів харчової поведінки, які знаходяться в гіпоталамусі. Спадковість у більшості пацієнок обтяжена порушеннями репродуктивної функції, ожирінням, інсуліннезалежним цукровим діабетом, серцево-судинними захворюваннями [20].

У разі настання вагітності виникає низка ускладнень: загроза переривання вагітності, нерідко гіпотрофія плода, фетоплацентарна недостатність, переносна вагітність, розвиток гестозів, аж до важкої форми еклампсії і загибелі плода [21].

Таким чином, перерозподіл жирової тканини і накопичення її в абдомінально-вісцеральній ділянці у жінок в період вікового зниження функції яєчників різко збільшує ризик розвитку патології яєчників і пов'язане з розвитком різних метаболічних, ендокринних, психоемоційних та інших розладів. У даний час є великі можливості для проведення терапії, але в гінекологічній практиці ми часто не враховуємо те, що при лікуванні практично всіх захворювань, що супроводжуються ожирінням, основним або першим етапом ведення жінок має бути зменшення маси тіла.

Відомо, що обмеження біодоступності нутрієнтів досягається за допомогою препаратів, що ускладнюють перетравлення і всмоктування їжі. Найефективніший шлях боротьби з НМТ – збільшення витрат енергії, що досягається збільшенням фізичної роботи. Цьому сприяють препарати, що посилюють ліполіз, окиснення глюкози і жирних кислот та стимулюють теплопродукцію. Анорексигенні засоби представлені в основному похідними симпатоміметика фенаміну фентерміном, інгібіторами зворотного захоплення серотоніну і дофаміну (фенфлураміном, дексфенфлураміном). Однак недостатня безпека і переносимість симпатоміметиків при лікуванні ожиріння різко обмежують їх застосування. Інгібітори травних ферментів отримали клінічне підтвердження ефективності, але можливості інгібіторів кишкових ліпаз обмежуються зменшенням переварювання жирів і незадовільною переносимістю [22]. У комплексній терапії гіперандрогенії застосовують й інші препара-

ти, хоча і з меншим успіхом: бігуаніди; засоби, що регулюють метаболізм.

Препарат Стифимол виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод» є актуальним препаратом для включення в схеми корекції гіперандрогенних станів у жінок з метою нормалізації маси тіла та корекції метаболічних розладів.

Основний компонент препарату – екстракт Гарцинії камбоджійської (*Garcinia cambogia*) містить гідроксилімонну кислоту (ГЛК).

ГЛК інгібує ліпогенез (утворення жиру), знижує утворення холестерину і жирних кислот, збільшує вироблення глікогену в печінці, знижує апетит, активує термогенез, тим самим збільшує виділення тепла. Піколінат хрому регулює вуглеводний, ліпідний обмін холестерину в організмі і сприяє підтримці нормального фізіологічного рівня глюкози в крові. Для поліпшення засвоєння використовують термосинтезовану суміш на основі L-тирозину і L-карнітину, який підвищує проникність клітинних мембран для жирних кислот. Не збільшуючи швидкості розпаду жирової тканини, L-карнітин підвищує утилізацію ліпідів з метою енергозабезпечення і в результаті уповільнює швидкість синтезу молекул жиру в підшкірно-жирових депо. Таким чином, з початком застосування L-карнітину починається стійка втрата жирової тканини, при цьому різко підвищується ефективність окиснення жирів в організмі, оскільки жирні кислоти дають вже не токсичні вільні радикали, а енергію, що запасастся у вигляді АТФ. L-тирозин бере участь у синтезі нейроендокринного норадреналіну і є попередником L-тироксину. Одна з головних тканин-мішеней катехоламінів в організмі – жирова тканина. Адреналін і норадреналін стимулюють у ній ліполіз через  $\beta_1$ -адренергічні рецептори, які через систему цАМФ активують (шляхом фосфорилізації) «гормоночутливу» ліпазу триацилгліцеролів. Адреналін спричиняє також ліполіз триацилгліцеролів у м'язових клітинах через систему цАМФ. Тирозин пригнічує апетит, сприяє продукції мелатоніну, покращує функцію щитоподібної залози і надниркових залоз, крім того, бере участь у регуляції емоційного стану – допомагає усунути відчуття тривоги та подолати депресію.

Екстракт бурих водоростей активізує метаболічні процеси, що сприяє розщепленню жирів в жировій тканині, мінерали, що містяться в ньому, сприяють корекції метаболічних порушень.

Механізм дії Стифимолу ґрунтується на синергізмі наведених вище природних інгредієнтів, що входять до його складу, і пов'язаний з активацією метаболічних процесів, ліполізу, термогенезу, нормалізацією жирового обміну, зниженням утворення холестерину і жирних кислот, що призводить до зменшення відкладання жиру в тканинах і нормалізації маси тіла, а також до зниження апетиту. Наявність наведених вище властивостей препарату дозволяє використовувати його в осіб з НМТ, при схильності до ожиріння, при використанні дієт – для зменшення відчуття голоду, що в кінцевому рахунку дозволить підвищити якість життя і соціальну активність пацієнтів. Вище зазначалося, що недоліком багатьох рекламованих засобів для лікування ожиріння є не завжди доведена їх ефективність [23].

Препарат Стифимол рекомендований до застосування по 1 капсулі 2–3 рази на добу, перед їжею, запиваючи склянкою води протягом 4 тиж, при:

- первинному ожирінню;
- для зменшення відчуття голоду при дотриманні дієт.

Препарат добре переноситься і рідко спричиняє побічні ефекти, котрі, як правило, пов'язані з індивідуальною непереносимістю одного з компонентів.

Клінічне випробування препарату Стифимол проведено відповідно до вимог, що пред'являє до подібних досліджень Державний фармакологічний центр МОЗ України. Результати клінічного дослідження дозволили зробити висновок, що препарат Стифимол має достатню терапевтичну ефективність, знижуючи ІМТ у хворих з первинним ожирінням I ступеня в середньому на 5% [23].

Вихідні характеристики пацієнток

Показник	1-а група	2-а група
Кількість пацієнток	30	30
Вік, роки	29±4,3	29±3,9
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	33±1,7	33±1,5
Глюкоза, ммоль/л	6,8±0,5	6,9±0,7
Супутні симптоми <sup>1</sup> :		
– ПКЯ	18 (60,0%)	16 (53,3%)
– АГ <sup>2</sup>	7 (23,3%)	8 (26,7%)
– ЦД II	5 (16,7%)	6 (20,0%)

Примітки: <sup>1</sup> – патології, які супроводжують НМТ та порушення менструацій; <sup>2</sup> – артеріальна гіпертензія у всіх пацієнток – I ступеня.

Таблиця 3

Дані пацієнток після курсу лікування

Показник	1-а група	2-а група
Кількість пацієнток	30	30
Вік, роки	29±4,3	29±3,9
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,8±0,9	31,8±0,6
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,2	6,4±0,4

Відносно лікарського препарату Стифімол у 2007 р. були проведені клінічні дослідження в Україні з вивчення його ефективності і переносимості у хворих з первинним ожирінням I ступеня на тлі базової терапії (дієтотерапії). Дослідження були проведені на трьох клінічних базах: кафедрі гастроентерології та терапії ФПО Дніпропетровської державної медичної академії (зав. кафедри професор Ю.М. Степанов), кафедрі гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (зав. кафедри професор Н.В. Харченко), кафедрі гастроентерології Харківської медичної академії післядипломної освіти (зав. кафедри професор Т.Д. Звягінцева). Переносимість препарату оцінювали на підставі даних опитування, об'єктивних даних, отриманих в ході дослідження, результатів лабораторних досліджень крові та сечі (клінічного аналізу крові, загального аналізу сечі, біохімічного аналізу крові, ТЗ, Т4).

Проведені дослідження переконливо довели добру переносимість препарату, а також високу його ефективність – зниження ІМТ більше ніж на 5% реєстрували у 42–94% досліджуваних, помірна ефективність спостерігалась у 58–82% досліджуваних, що дозволило рекомендувати препарат як ефективний засіб в комплексі заходів для лікування ожиріння.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності препарату Стифімол у жінок із порушенням менструальної функції на фоні СПКЯ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До групи дослідження (1-а група) увійшли 30 жінок із гіперандрогенією на фоні СПКЯ та симптомами порушення МЦ за типом оліго- та опсоменореї. Критерієм включення в тому числі була наявність НМТ (середнє значення ІМТ становило 33±1,7 кг/м<sup>2</sup>). Стифімол жінки вживали по 1 капсулі 3 рази на день у складі комплексної терапії разом із базовою терапією СПКЯ; контрольну групу (2-а група) склали 30 жінок, які в ході лікування отримували лише базисну терапію лікування СПКЯ (КОК, бігуаніди, гепатопротектори). Характеристики досліджуваних наведені в табл. 2. Тривалість лікування склала 28 днів. Препарат добре переносили пацієнтки, він не спричинював патологічних відхилень у клінічних та біохімічних показниках у обстежуваних 1-ї групи і не чинив виражених побічних реакцій.

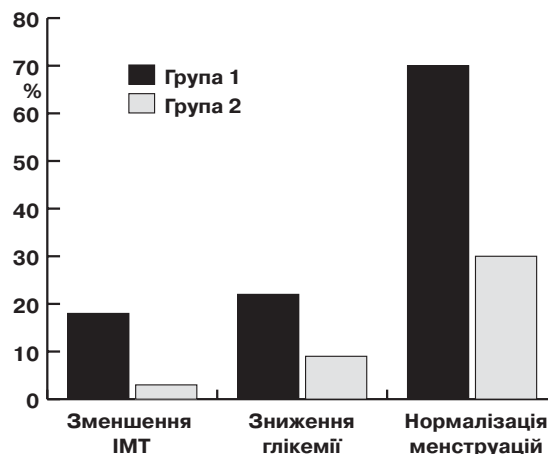
У пацієнток 1-ї групи на фоні терапії із використанням Стифімолу відзначена тенденція до нормалізації показників ву-

леводного обміну, а саме зниження показників глікемії натще: з 6,8±0,5 ммоль/л до 5,3±0,2 ммоль/л (22,1%), у порівнянні з 2-ю групою з 6,9±0,7 ммоль/л до 6,4±0,4 ммоль/л (8,8%). Більше того, клініка супутніх захворювань пацієнток після лікування проявляється значно менше. Цифрові дані пацієнток після курсу лікування наведені в табл. 3.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З даних літератури відомо [16], що істотні позитивні зміни в характері менструального циклу слід очікувати при продовженні базової терапії, зменшенні маси тіла більше 10% від вихідних значень. У зв'язку з цим зрозуміло, що у частини хворих, як правило, з недостатнім зменшенням маси тіла, повного клінічного ефекту у вигляді нормалізації ритму менструацій не відзначено, хоча позитивний вплив терапії все ж проявлявся, що виражалося в зменшенні тривалості затримок менструацій. Частота олігоменореї знизилася приблизно в 5 разів протягом 6 міс спостережень після закінчення терапії.

Серед жінок 1-ї групи у 22 (73,3%) відновилася нормальна менструальна функція, а цикл встановився вже через 4–5 міс після курсу терапії. У 2-й групі менструації з нор-



Загальний результат покращання стану і репродуктивної функції у пацієнток після курсу лікування

мальним циклом відновилися у 6 пацієнок, у 3 вони стали тривати довше, але регулярний цикл ще не відновився, у решти – динаміка відновлення репродуктивної функції мало змінилася (малюнок).

Після курсу застосування препарату зниження маси тіла склало в середньому  $9,2 \pm 0,75\%$ . Слід зазначити, що після одного курсу терапії приблизно в 1/3 хворих маса тіла знизилася більше ніж на 13% від вихідних значень.

Крім того, застосування препарату Стифимол привело до більш вираженого зменшення обвіду талії (ОТ), порівняно з обвідом стегон (ОС), результатом цього стало достовірне зниження коефіцієнта ОТ/ОС і відповідно зменшення частоти абдоминального ожиріння у порівнянні з групою контролю, що перебували на дієтотерапії. Проведену терапію можна вважати досить успішною, оскільки зниження маси тіла навіть на 5–10% вже достатньо для зменшення частоти розвитку патологічних станів, таких, як серцево-судинні захворювання та цукровий діабет [3].

Слід зазначити, що зниження маси тіла на тлі вживання Стифімолу відбувалося переважно за рахунок втрати надлишку жирової тканини. Зниження маси тіла супроводжується корекцією не тільки метаболічних, але і гормональних параметрів. Так, контрольне обстеження через 3 міс після терапії показало достовірне зменшення вмісту ЛГ, збільшення СТГ, що призвело до закономірного зниження як загальних, так і вільних

фракцій андрогенів, надлишок яких негативно впливає на процеси дозрівання фолікулів. Зниження рівня циркулюючих андрогенів можна розглядати як результат втрати маси тіла та зменшення рівнів інсуліну [6, 14].

У 1-й групі середнє значення ІМТ після закінчення терапії склало  $28,8 \pm 0,9 \text{ кг/м}^2$  (16,8%), в порівнянні з групою контролю, де цей показник склав  $31,8 \pm 0,6 \text{ кг/м}^2$  (4,0%). Слід зазначити, що одноразове лікування не може дати довготривалого ефекту, тому дуже важливо мотивувати пацієнок дотримуватися рекомендацій щодо харчування та фізичної активності. Згідно з даними, літератури адекватне зменшення маси тіла може сприяти не тільки відновленню овуляторних циклів, самостійну настанню вагітності, а й підвищенню чутливості до індукторів овуляції та ефективності використання методів ДРТ [16].

## ВИСНОВКИ

Результати нашого дослідження дозволяють зробити висновки про те, що препарат Стифимол є ефективним засобом, який застосовують для зниження надмірної маси тіла (вірогідно, знижує підвищений індекс маси тіла) в комплексі терапії порушень менструального циклу у жінок з синдромом полікістозних яєчників і може бути рекомендований для застосування в медичній практиці з метою корекції не тільки обмінних процесів, а й відновлення репродуктивного здоров'я.

## Коррекция гиперандрогенных нарушений у женщин с синдромом поликистозных яичников Т.В. Герасимова, Е.Н. Гопчук

В статье представлена информация, посвященная проблеме нарушения репродуктивной функции на фоне гиперандрогенного синдрома. Приведены данные эффективности и безопасности применения поликомпонентного органического препарата Стифимол в комплексе терапии с целью нормализации гормонального статуса у женщин с нарушением менструального цикла.

**Ключевые слова:** гиперандрогенный синдром, поликистоз яичников, избыточная масса, Стифимол, Гарциния.

## Correction of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome T. Gerasimova, E. Gopchuk

The article provides information on the problem of reproductive system failure due to hyperandrogenism and metabolic syndrome. Data about efficacy and safety of multicomponent organic product Stifimol to normalize hormonal function in women with menstrual disorders is presented.

**Key words:** hyperandrogenism, treatment, metabolic syndrome, Stifimol, Garcinia.

## Сведения об авторах

**Герасимова Талина Викторовна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: geratalina@yandex.ua

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

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ершова Е.В. Ожирение и метаболизм // Е.В. Ершова, Г.С. Колесникова, С.А. Бурова // Вопросы эндокринологии. – 2004. – № 1. – С. 34–37.
2. Біловол О.М. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога // О.М. Біловол, О.М. Ковальова. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2009. – С. 391.
3. Фадєєнко Г.Д. Избыточный вес: проблема внешнего вида или здоровья? // Здоров'я України. – 2007. – № 7/1. – С. 45–56.
4. Дєдов І.І. Патогенетические аспекты ожирения // И.И. Дєдов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 3–9.
5. Дєдов І.І. Патогенетические аспекты ожирения // И.И. Дєдов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 3–9.
6. Лобыкина Е.И., Хвостова О.И., Колтун В.З. Комплексный подход в коррекции избыточной массы тела и ожирения // Клиническая медицина. – 2005. – № 3. – С. 66–68.
7. Каминский А.В. Избыточная масса тела, ожирение, метаболический синдром и их лечение // Українська медична газета. – 2007. – № 1. – С. 16–18.
8. Нікберґ І.О. Як і навіщо оцінювати харчові продукти за глікемічним індексом // І.О. Нікберґ / Ваше здоров'я. – 2011. – № 1. – С. 34–37.
9. Фадєєнко Г.Д. Избыточный вес: проблема внешнего вида или здоровья? // Здоров'я України. – 2007. – № 7/1. – С. 45–56.
10. Давыдов А.И. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы женщины // А.И. Давыдов, М.А. Стрижаков, О.Н. Орлов // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2004. – № 3 (6). – С. 84–89.
11. Lloyd R.V. Leptin and leptin receptors in anterior pituitary function // R.V. Lloyd, I. Tsumanuma // J. Pituitary. – 2013. – № 1. – P. 33–47.
12. Margetic S. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions // S. Margetic, C. Gazzola, G.G. Pegg // Int J Obes Relat Metab Disord. – 2012. – № 26 (11). – P. 1407–1433.
13. Elmquist J.K. Leptin activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brainstem // J.K. Elmquist, R.S. Ahima // J. Endocrinol. – 2014. – № 138 (2). – P. 839–842.
14. Huang K.C. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents // K.C. Huang, R.C. Lin, N. Korman // J Obes Relat Metab Disord. – 2013. – # 126 (3). – P. 714–719.
15. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. – М.: Медпрактика-М. – 2002. – 128 с.
16. Cale EE, Thun MJ., Petrelli JM et al. Body-mass index and mortality in a prospective study of the US adults. N Engl Med 2009; 341: 1097–105.
17. Прилепская В.Н, Цаллагова Е.В. Проблема ожирения и здоровье женщины // Акушерство и гинекология. – Том 07/Н 4. – 2005. – С. 34–39.
18. Мікртумян А.М. Почему и как следует осуществлять коррекцию массы тела женщины без ущерба ее репродуктивной системы? // Акушерство и гинекология. – Том 06, № 4. – 2004. – С. 23–30.
19. Davidson M. Control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years // M. Davidson // JAMA. – 2009. – N 760. – P. 235–242.
20. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. – М.: Медпрактика-М. – 2002. – 128 с.
21. Sjostrom L. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients // L. Sjostrom, A. Rissanen, T. Andersen // Lancet. – 2011. – N 651. – P. 167–172.
22. Харченко Н.В., Анохина Г.А. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 4 (10). – С. 4–12.
23. Мурашко А.В., Кравченко Н.Ф., Грибанова Н.Д. // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 5. – С. 37–38.
24. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.
25. Корпачев В.В. «Стифимол» – новый лекарственный препарат для лечения ожирения с доказанной клинической эффективностью // Корпачев В.В., Хохака В.В. / http://www.consilium-medicum.com.ua/issues/1/6/59/

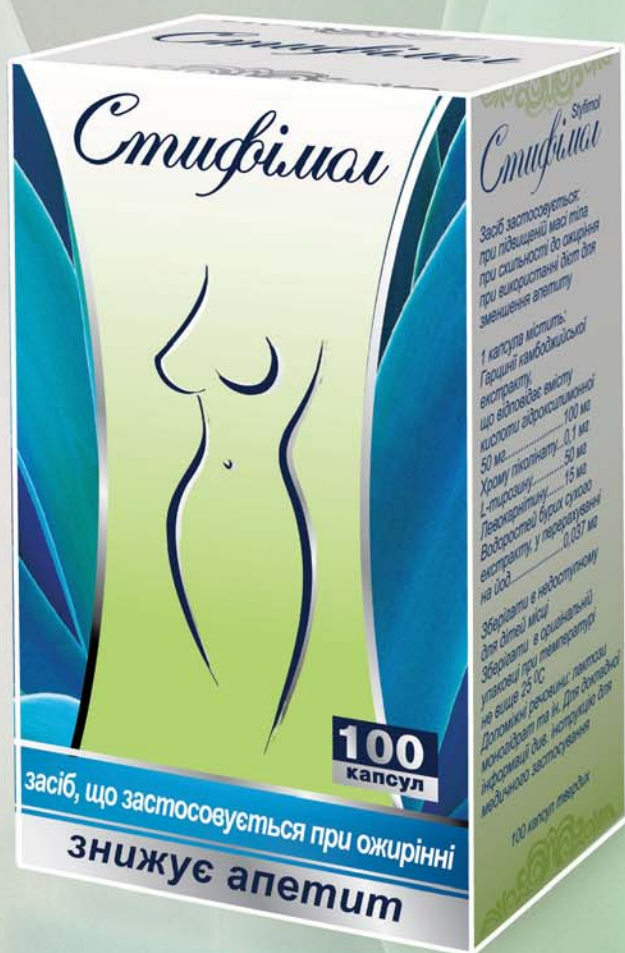
Статья поступила в редакцию 15.07.2015



# СТИФІМОЛ

Лікарський препарат для схуднення,  
з клінічно доведеною ефективністю

- ✓ **Знижує апетит**
- ✓ **Зменшує масу тіла**
- ✓ **Регулює обмін речовин в організмі**



**Склад:** екстракт гарциї камбоджійської (що відповідає вмісту кислоти гідроксимолонної 0,05 г) 0,1 г, хрому піколінат 0,0001 г, L-тирозин (тирозин) 0,05 г, лівокарнітин (L-карнітин) 0,015 г, йод (у вигляді водоростей бурих сухого екстракту) 0,037 мг; **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при ожирінні. Код АТС А08А. **Фармакодинаміка.** Екстракт гарциї камбоджійської (гідроксимолонна кислота) інгібує ліпогенез, знижує утворення холестерину і жирних кислот, збільшує продукцію глікогену в печінці, знижує апетит, збільшує вироблення тепла організмом шляхом активації процесів термогенезу. Піколінат хрому регулює засвоєння глюкози клітинами організму і сприяє підтримці нормального фізіологічного рівня глюкози в крові. L-карнітин підвищує утилізацію ліпідів з метою енергозабезпечення та сповільнює швидкість синтезу молекул жиру в підшкірно-жирових депо. L-тирозин зменшує апетит, сприяє продукції мелатоніну, поліпшує функцію щитовидної залози та надиринків. Екстракт бурих водоростей: завдяки наявності у його складі йоду, поліпшує функціонування щитовидної залози, активує метаболічні процеси, сприяє розщепленню ліпідів у жировій тканині. **Показання для застосування.** Препарат застосовується: при підвищеній масі тіла; при схильності до ожиріння; при використанні дієт для зменшення відчуття голоду. **Побічна дія.** Можливі небажані реакції з боку функціонування щитовидної залози, серцево-судинної системи (підвищення тиску, тахікардія), шлунково-кишкового тракту (пронос). **Умови відпуску.** Без рецепта. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ МЕДИЧНИХ І  
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ (ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ  
НА СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ,  
СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ)

РЕЄСТРАЦІЙНЕ ПОСВІДЧЕННЯ  
№ UA/6777/01/01 ВІД 09.07.2012



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Якість без компромісів!  
[www.vitamin.com.ua](http://www.vitamin.com.ua)



# Оцінювання якості життя жінок із сексуальними дисфункціями після кесарева розтину

Ю.П. Вдовиченко<sup>1</sup>, Н.П. Гончарук<sup>2</sup>, О.Ю. Гурженко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Київський міський пологовий будинок № 1

У статті розкрито причини, механізми формування, клінічні прояви сексуальних дисфункцій у жінок, роль кесарева розтину в їх виникненні і визначено напрямки комплексної корекції статевих здоров'я.

**Ключові слова:** сексуальні дисфункції, кесарів розтин, корекція статевого життя.

Дослідження виникнення сексуальних дисфункцій та віддалених ускладнень після пологів є досить чисельними, проте неоднозначними і багато в чому визначаються особливостями популяції жіночого населення і відмінністю методологічних підходів. В Україні є невелика кількість робіт щодо оцінювання економічних і соціальних витрат на лікування сексуального здоров'я у жінок із віддаленими ускладненнями кесарева розтину, а також впливу гормональних та психічних розладів на якість життя жінок. Сексуальні розлади у даній категорії жінок обмежують соціальні контакти, що позначається на всіх сферах життя.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основу дослідження покладено результати аналізу 192 жінок. Хворим було запропоновано заповнити спеціально розроблену анкету для отримання анамнестичних, клінічних, лабораторних даних. Усі обстежені жінки дали добровільну згоду на обстеження, а організаційні питання щодо можливості проведення даних досліджень були узгоджені з комітетом по етиці.

Контрольну групу склали 74 жінки (38,5%), що мали пологи через природні пологові шляхи. Первинне обстеження жінок контрольної групи дозволило нам виділити 31 жінку (16,1%) із нормальним станом сексуального здоров'я (група Ia) (середній вік 28,7±2,8 року). Інші 43 жінки (22,5%) скаржились на розлади сексуального здоров'я, у яких не було встановлено ускладнень гінекологічного та соматичного статусу (10 жінок із запальними захворюваннями органів мало-

го таза – ЗЗОМТ), що і стало підставою розглядати дану групу обстежених у якості порівняння (група Ib) (середній вік 32,3±2,9 року).

Основну групу склали 118 жінок (61,5%), які мали патологічні пологи шляхом операції кесарева розтину. Попередній аналіз сексуально здоров'я потребував поділу обстежених жінок на такі, що не мали сексуальних розладів (група Ia), – 32 жінки (16,6%) (середній вік 35,6±3,7 року) та жінок із сексуальним порушенням після кесарева розтину (група Ib) – 86 жінок (44,8%) (середній вік 36,8±3,9 року).

Середній вік обстежених становив 30,1±2,2 року. Жінки віком 18–25 років склали 37,5% (n=72), жінки віком 26–35 років – 33,9% (n=65), віком 36–45 років – 28,6% (n=55) обстежених. За медичною допомогою до гінеколога звернулися 138 жінок (71,8%), але ні пацієнти, ні лікарі при первинному огляді не звертали уваги на наявність сексуальних дисфункцій, що потребували аналізу для встановлення причин їхнього розвитку та відновлення статевого зв'язку.

Установлено, що у жінок після кесарева розтину часто реєструються зміни статевої функції, що призводить до порушення або неможливості виконання статевого акту, різко погіршується якість життя жінок. Для комплексного оцінювання віддалених ускладнень кесарева розтину та ефективності лікування сексуальних дисфункцій було проведено анкетування пацієнток за опитувальником загального типу 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). У даний час SF-36 є найбільш вживаним і загальноприйнятим тестом групових порівнянь, дозволяє оцінити перебіг захворювання та темпи фізичного і психічного відновлення [1]. За норму вважають показник 70 балів.

Формування депресивних розладів у жінок після пологів відзначають і інші автори [2–4]. Зазначені несприятливі психічні розлади можуть стати провідними у клініці сексуальних дисфункцій та важко піддаватися лікуванню. Тяжкі депресивні розлади частіше реєструють у жінок, які вже ма-

Таблиця 1

Розподіл хворих залежно від строку від перших ознак захворювання до першого звернення до лікаря

Час від появи перших симптомів до візиту до лікаря	Жінки після пологів через природні пологові шляхи				Жінки після кесарева розтину				Усього обстежених (n=192)	
	Група Ia (n=31)		Група Ib (n=43)		Група IIa (n=32)		Група IIb (n=86)			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Від 1 міс	-	-	2	4,6	3	9,4	12	13,9	17	8,8
Від 2 до 3 міс	-	-	3	6,9	5	15,6	13	15,1	21	10,9
Від 4 до 6 міс	-	-	6	13,9	6	18,7	18	20,9	30	15,6
Від 7 до 9 міс	-	-	10	23,2	8	25,0	24	27,9	42	21,8
Від 10 до 12 міс	-	-	12	27,9	4	12,5	12	13,9	28	14,5
До 24 міс	-	-	8	18,6	4	12,5	3	3,5	15	7,8
Понад 24 міс	-	-	2	4,6	2	6,2	4	4,6	8	4,2
Усього	31	100	43	100	32	100	86	100	192	100

**Сімейний стан жінок із сексуальними дисфункціями**

Сімейний стан	Жінки після неускладнених пологів				Жінки після кесарева розтину				Усього обстежених (n=192)	
	Група Ia (n=31)		Група Ib (n=43)		Група IIa (n=32)		Група IIb (n=86)			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Одружена	25	80,6	30	69,8	20	62,5	49	56,9	124	64,6
Неодружена	2	6,5	4	9,3	5	15,6	12	13,9	23	11,9
Розлучена	4	12,9	9	20,9	7	21,9	25	29,2	45	23,5
Усього	31	100	43	100	32	100	86	100	192	100

Таблиця 3

**Розподіл хворих залежно від сімейних стосунків**

Взаємовідносини в сім'ї	Жінки після пологів через природні пологові шляхи				Жінки після кесарева розтину				Усього обстежених (n=192)	
	Група Ia (n=31)		Група Ib (n=43)		Група IIa (n=32)		Група IIb (n=86)			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Спокійно-доброзичливі	21	67,7	12	27,9	12	37,5	12	13,9	48	25,0
Нерівні	6	19,3	6	13,9	5	15,6	8	9,3	25	13,0
Формально-спокійні	2	6,5	8	18,6	9	28,2	16	18,6	40	20,8
Конфлікти, що порушують єдність сім'ї	2	6,5	17	39,6	6	18,7	50	58,2	79	41,2
Усього	31	100	43	100	32	100	86	100	192	100

ли депресивні епізоди і негативний вплив на психоемоційний стан у період вагітності та після пологів, що визначає вектор розвитку подружніх стосунків [5].

Зважаючи на те що важливою умовою ефективності лікування є раннє виявлення захворювання, ми вивчили анамнез для визначення часу від появи перших ознак захворювань та звернення за допомогою до лікаря. Тільки 17 пацієнток (8,8%) прийшли на прийом до лікаря у перший місяць проявів захворювань. Вартий уваги той факт, що 93 жінки (48,4%) звернулися за медичною допомогою лише через 7 та більше місяців після появи перших симптомів захворювання (табл. 1). Разом із тим, жінки, які скаржились на появу сексуальних розладів після пологів через кесарів розтин частіше зверталися до лікаря в перше півріччя розвитку патології (43 жінок; 50,0%) порівняно з жінками із сексуальними дисфункціями після пологів природним шляхом (11 жінок; 25,6%).

Нами встановлено дві основні причини пізнього звернення до лікаря: 1) проградієнтний перебіг захворювання, коли інтенсивність симптоматики посилюється поступово; 2) інтимний характер захворювання та сором'язливість пацієнток. При аналізі факторів, що спонукали пацієнток звернутися за спеціалізованою медичною допомогою, виявлено, що основною причиною були неможливість здійснення статевого акту з приводу гінекологічних (ЗЗОМТ, біль при статевому акті, сухість піхви) та психологічних (сексуальна «холодність») чинників. Виникнення таких ускладнень у жінок здебільшого працездатного віку має негативне соціальне та подружнє значення. Статеві дисфункції можуть бути причиною порушення міжособистісних і сексуальних стосунків у сім'ї, спричинити подружню дезадаптацію, що може призвести до розлучення, втрати сексуального партнера. Це підтверджено результатами проведеного аналізу родинних стосунків. Сімейний стан пацієнток наведено у табл. 2.

Дані табл. 2 свідчать про те, що сексуальні дисфункції, особливо після кесарева розтину, можуть бути чинником ризику подружньої дезадаптації та розлучення вже створених сімейних пар, оскільки відзначено тенденцію збільшення кількості розлучених жінок у групі Ib і більшою мірою у групі IIb.

Порушення сімейних стосунків різного ступеня, за нашими даними, мали місце у 35,4% випадків (68 жінок з 192). Аналіз сімейного стану засвідчив негативну динаміку подружнього життя щодо анамнезу. Випадки розлучень в 2,2 разу реєстрували частіше у жінок групи IIb, ніж групи Ia, тобто віддалені сексуальні розлади після кесарева розтину в сукупності із пригніченим психоемоційним станом жінок стали фактором подружньої дезадаптації і подальших конфліктних і дезадаптивних подружніх ситуацій, що стали причиною розлучень. Так, спокійно-доброзичливі подружні стосунки мали лише 37,5% жінок групи IIa і 13,9% жінок групи IIb (у сексуально здорових 67,7%), а конфлікти – 18,7% і 58,1% відповідно (у сексуально здорових 6,4%) (табл. 3).

Із анамнезу жінок були встановлені особливості умов їхнього виховання, культурного рівня, соціуму та побуту, наявність та причинність стресових факторів, шкідливих звичок. У жінок встановлено термін та початок статевих стосунків, кількість статевих партнерів. Аналіз статевого життя засвідчив, що близько половини жінок (n=98; 51,8%) дебют сексуального життя мали у віці 16–25 років, з 20 до 25 років – 74 жінки (38,5%), а у віці 26–30 років – 20 жінок (10,4%). Вікові особливості початку статевого (подружнього) життя, як правило, визначалися переліком соціальних чинників, а середній дебют статевого життя становив 23 роки.

При вивченні даних анамнезу були встановлені причини і передумови виникнення сексуальних порушень, їх зв'язок із гінекологічними захворюваннями, характер і термін клінічного перебігу розладів, частота поєднання різних видів порушень, особливості їхнього перебігу у жінок із ускладненими пологами, після кесарева розтину та після проведеної терапії гінекологічних захворювань та профілактичних заходів, оцінено ефективність.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Якість життя жінок пов'язана як з особливостями особистості, соціальною адаптацією, так і зі ступенем вираженості сексуальних розладів. Здебільшого страждали са-

Показники якості життя обстежених жінок із сексуальними дисфункціями

Показник шкали SF-36 «Якість життя»	Група обстежених жінок			
	Жінки після пологів через природні пологові шляхи		Жінки після кесарева розтину	
	Група Ia (n=31)	Група Ib (n=43)	Група IIa (n=32)	Група IIb (n=86)
Фізичне функціонування (PF)	92,7±0,4	95,0±0,4	60,0±1,6**	55,0±1,2**
Рольове функціонування, спричинене фізичним станом (RP)	88,6±1,4	81,5±1,9	57,1±0,8**	34,4±0,8**^
Інтенсивність болю (BP)	79,4±0,3	82,9±1,4	52,7±0,6**	36,2±0,9**^
Загальний стан здоров'я (GH)	85,7±0,8	90,4±0,8	63,4±0,4#	52,7±1,0**^
Життєва активність (VT)	72,7±0,8	74,5±0,8	58,5±0,8#	51,8±0,6**
Соціальне функціонування (SF)	79,5±1,1	91,2±0,8	57,1±0,4**	53,1±0,4**
Рольове функціонування, спричинене емоційним станом (RE)	90,9±1,0	69,9±2,0	66,6±1,3*	45,7±1,1**^
Психічне здоров'я (MH)	76,7±0,3	77,6±0,3	60,0±0,5**	58,0±0,2**
Фізичний компонент (PH)	54,2±0,2	55,6±0,4	41,5±0,3**	36,0±0,4**
Психічний компонент (MN)	51,8±0,2	50,1±0,3	44,9±0,3**	42,5±0,3**

Примітка: \* – достовірно до групи Ia (P<0,05); # – достовірно до групи Ib (P<0,05); ^ – достовірно до групи IIa (P<0,05).

мотні жінки віком старше 35 років, що суттєво вплинуло на якість їхнього життя. Значно погіршує настрій необхідність лікування сексуальних дисфункцій: дуже переживають за лікування 17 (39,5%) жінок після пологів через природні пологові шляхи, скаржилися на психологічний дискомфорт під час лікування 46 (55,4%) жінок після кесарева розтину в анамнезі. Природа психоемоційних розладів була багатофакторною і визначалась сексуальним здоров'ям, гінекологічним статусом і відносинами із партнером. Пацієнтки відчували проблеми у соціальній і подружній адаптації і потребували комплексної гінекологічної та психологічної допомоги.

Результати анкетування засвідчили зниження якості життя пацієнток із віддаленими ускладненнями після кесарева розтину в анамнезі. Середній інтегральний показник фізичного компонента здоров'я (PH) у жінок без сексуальних дисфункцій склав 41,5±0,3 бала (P<0,05) і 36,0±0,4 бала (P<0,05) у жінок із розладами сексуального здоров'я; психічний компонент здоров'я (MH) відповідно становив – 44,9±0,3 бала (P<0,05) і 42,5±0,3 бала (P<0,05). Тобто, показник якості життя на фізичному та психічному рівні був меншим у межах 20–30% (табл. 4).

Як видно з даних табл. 4, у обстежених жінок із фізіологічними пологами (група Ia і Ib) в анамнезі досліджувані показники шкали SF-36 не мали достовірної різниці, у той час як у жінок після кесарева розтину (група IIa) суттєво погіршувалися показники фізичного і соціального функціонування (PF, RP, VT, SF), пацієнтки скаржились на дискомфорт в ділянці зовнішніх статевих органів і больові статеві акти (BP, GH), відзначали розлади психоемоційного стану (MH). У обстежених жінок основної гру-

пи із сексуальними дисфункціями (група IIb) відзначено низький рівень фізичного та психічного здоров'я за всіма показниками, при цьому достовірно загострення самопочуття встановлено у жінок групи IIa на рівні показників RP, BP, GH і RE.

Отримані дані доказово підтвердили нашу думку про психогенну природу сексуальних розладів у жінок після пологів, як одного із чинників сексуальних дисфункцій у жінок із віддаленими ускладненнями кесарева розтину. Слід зазначити, що сексуальні розлади, на думку обстежених, поєднуються зі станом розчарування, заниженої самооцінки, пригніченості, що само по собі є підґрунтям тривожно-депресивних станів та суттєвим фактором, що негативно впливає на якість життя. При цьому пацієнтки всіх груп спостереження висловлювали побажання мати більше стевих стосунків, що, на їхній погляд, покращило б якість життя та життєву активність.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволили встановити причини, механізми формування, клінічні прояви сексуальних дисфункцій у жінок, роль кесарева розтину в їхньому виникненні і визначити напрямки комплексної корекції статевого здоров'я. Сексуальна адаптація у жінок із сексуальними дисфункціями має домінуювальне значення незалежно від характеру пологів і стевих стосунків, їхнього сексуального сценарію. Стимуловальним чинником жіночої сексуальності можуть бути не тільки зовнішні подразнювачі, корекція гормонального і гінекологічного статусу, але і комплекс заходів, спрямованих на покращання психоемоційних відносин із партнером.

### Оценка качества жизни женщин с сексуальными дисфункциями после кесарева сечения Ю.П. Вдовиченко, Н.П. Гончарук, Е.Ю. Гурженко

В статье раскрыты причины, механизмы формирования, клинические проявления сексуальных дисфункций у женщин, роль кесарева сечения в их возникновении и определены направления комплексной коррекции полового здоровья.

**Ключевые слова:** сексуальные дисфункции, кесарево сечение, коррекция половой жизни.

### Estimation of life quality in women with sexual dysfunctions after caesarian section Iu.P. Vdovichenko, N.P. Goncharuk, O.Iu. Gurzhenko

In the article it is rotined reasons, forming mechanisms, clinical displays of sexual dysfunctions in women, role of caesarian section in their origin and it was defined directions of complex correction of sexual health.

**Key words:** sexual dysfunction, caesarean cross-section, correction sexual life.

Сведения об авторах

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

**Гончарук Наталья Петровна** – Киевский городской родильный дом № 1, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (044) 286-52-09

**Гурженко Елена Юрьевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: 7espoir@rambler.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Jenkinson C. Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age / C. Jenkinson, A. Coulter, L. Wright // Br. Med. J. – 1993. – Vol. 306. – P. 1437–1440.
2. Кустаров В.Н., Черниченко И.И. Перименопауза, ее осложнения // Клин. геронтология. – 2003. – № 1. – С. 45–49.
3. Bromberger J.T., Kravitz H.M., Chang Y.F. et al. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // Psychol. Med. – 2011. – Vol. 41 (10). – P. 2238.
4. Clayton A.H., Ninan P.T. Depression or menopause? Presentation and management of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women // Prim. Care Companion. J. Clin. Psychiatry. – 2010. – Vol. 12 (1).
5. Parry B.L. Optimal management of perimenopausal depression // Int. J. Womens Health. – 2010. – Vol. 2. – P. 143–151.

Статья поступила в редакцию 22.06.2015

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

РЕМОНТ ВСЕГО ОДНОГО ГЕНА ПОЗВОЛИЛ  
ВЫЛЕЧИТЬ РАК КИШЕЧНИКА

Американские исследователи из Memorial Sloan Kettering Cancer Center смогли с помощью исправления всего одного гена превратить клетки рака кишечника в здоровые, пишет Medikforum.

Рак вызывается генетическими мутациями, которые заставляют нормальные клетки расти аномально. Очень часто, тем не менее, количество этих мутаций бывает слишком велико, чтобы у медицины имелся хоть какой-нибудь шанс их поправить. Однако за развитие рака кишечника отвечает как раз один ген.

Специалисты, зная, что у 90% опухолей кишечника встречается мутация гена APC, не имели точного представления, какую роль она играет в процессе возникновения рака. Для прояснения данного вопроса они использовали РНК-вмешательство в генетически запрограммированных мышах для того, чтобы выключить ген APC. У белков этого гена имеется способность подавлять опухоли, и после выключения гена все мыши заболели раком кишечника. Когда исследователи перестали кормить мышей антибиотиками, то

сигнальные пути гена были восстановлены, и APC включился. Через четыре дня опухоли перестали расти.

Оказалось, что не только рост опухолей прекратился, но и функции кишечника у грызунов были полностью восстановлены. Спустя несколько дней начался обратный рост опухолей, а через несколько месяцев мыши полностью вылечились от рака. Результаты исследования опубликованы журналом Cell.

<http://www.medicinform.net>



# Розлади менструальної функції у жінок з дефіцитом маси тіла

Л.П. Шелестова, Р.С. Аллахвердієв

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Різні порушення менструальної функції відзначають 72,3% (95% ДІ 60,4–81,7%) жінок з дефіцитом маси тіла. Характерними є пізні менархе, опсоменорея, оліго- та гіпоменорея, болісні та нерегулярні менструації. Частота аменореї, пов'язаної з дефіцитом маси тіла, становить 7,7% (95% ДІ 3,3–16,8%), ановуляторний цикл спостерігається у 67,7% (95% ДІ 55,6–77,8%), діагноз «безпліддя» має місце у 26,2% (95% ДІ 17,0–38,0%) жінок з наявним дефіцитом маси тіла.

**Ключові слова:** дефіцит маси тіла, розлади менструальної функції, аменорея, безпліддя

Згідно з існуючими повідомленнями для підтримки нормального менструального циклу жирова тканина повинна становити 15–22% від маси тіла [6, 9]. До того ж, чим нижче вміст жирової тканини в організмі, тим більш виражені зміни відбуваються в репродуктивній системі [2, 9]. З медичної точки зору, низьку масу тіла традиційно розглядають як маркер соматичного неблагополуччя, особливо у жінок репродуктивного віку [9].

Дефіцит маси тіла (ДМТ) асоціюється з розвитком акушерських ускладнень і гінекологічних захворювань, у тому числі розладів менструальної функції [1–3, 9]. Зниження маси тіла більше ніж на 15% спричиняє аменорею у абсолютно здорових до цього дівчаток з регулярним менструальним циклом [8]. Порушення менструальної функції за типом вторинної аменореї в умовах харчового дефіциту низка авторів розглядають як захисну реакцію організму [2, 4, 9]. За літературними даними, 84% жінок з ДМТ мають різні розлади менструального циклу, найчастішими з яких є аменорея (38%), опсоменорея (18%), олігоменорея (13%), які у більшості випадків супроводжуються безпліддям та невиплоду вагітності [3]. Водночас встановлено, що у разі лікування порушень репродуктивної функції у більшості випадків призначається терапія гормональними контрацептивами або стимуляція овуляції з дуже низьким терапевтичним ефектом, що, напевно, зумовлено відсутністю повноцінного обстеження пацієнток, етапності призначення терапії, корекції метаболічних порушень [3].

Високий відсоток порушень менструального циклу, пов'язаних з ДМТ, є наслідком того, що більшість дівчат-підлітків, а також жінок репродуктивного віку, критично ставляться до своєї власної зовнішності, неадекватно оцінюючи свою масу тіла, вдаючись до різних косметичних дієт, вважаючи, що це сприяє зниженню маси тіла і їх оздоровленню [1, 2, 9]. Часткове голодування призводить до стресової ситуації, яка супроводжується значним напруженням функціонального стану різних фізіологічних систем, тягне за собою серйозні порушення метаболічних процесів в організмі, стійкі зміни функцій гормональної та репродуктивної систем, внаслідок чого настає аменорея [2, 9].

З медичної точки зору, низька маса тіла традиційно розглядається як маркер соматичного неблагополуччя, особливо у жінок репродуктивного віку. Тому існує необхідність поглибленого вивчення становлення та особливостей менструальної функції у жінок з ДМТ, що дозволить визначити

розлади менструального циклу, які характерні для жінок з ДМТ, і допомогти у виборі лікувальної тактики щодо таких пацієнток.

**Мета дослідження:** визначити особливості менструальної функції у жінок з ДМТ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 65 жінок з ДМТ та 35 практично здорових жінок з нормальною масою тіла (НМТ), які звернулися до жіночої консультації щодо планування вагітності. Визначення ДМТ проводили згідно з рекомендаціями ВООЗ (1997) за індексом маси тіла. Характер менструальної функції вивчали за терміном становлення менархе, регулярністю, тривалістю циклу та кровотечі, тестами функціональної діагностики.

Порівняння якісних ознак виконували за допомогою аналізу таблиць зв'язаності із застосуванням критерію  $\chi^2$  Пірсона (Pearson Chi-square). Критичне значення  $\chi^2$  залежало від ступенів свободи, що в тексті наведено у дужках. Щодо чотирьохпільних таблиць (для 1-го ступеня свободи) використали поправку Єтса (Yates's correction). У випадках, коли хоча б одне очікуване число спостережень дорівнювало менше 5 для чотирьохпільних таблиць, застосовували точний критерій Фішера (Fisher's exact test). До частоти визначали 95% довірчий інтервал (95% ДІ) за методом Уїлсона (Wilson). Розраховували співвідношення шансів (СШ) – відношення шансів події в групі жінок з ДМТ до шансів події в групі з НМТ, також для цієї величини визначали 95% ДІ.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час вивчення становлення менструальної функції визначено, що на вік менархе до 13 років жінки з ДМТ вказували рідше, ніж з НМТ (55,4 проти 94,3%). Ранній вік менархе зазначали дві (5,7%) жінки з НМТ, зокрема, у однієї жінки менструація почалася у 10 років, у другій – в 11 років. Несприятливим для подальшого становлення репродуктивної функції виявлявся пізній початок менархе та тривалий період становлення ритму менструацій. Так, серед осіб з ДМТ відзначено тенденцію до збільшення частоти менархе у віці 14 років і старше (44,6 проти 5,7%) (таблиця).

Можливо, затримка менархе у дівчат з ДМТ є своєрідною захисною реакцією організму, яка характеризує недостатній фізичний розвиток і реалізується через підкірковій структури центральної нервової системи [7]. Це пояснюється тим, що репродуктивна система у осіб з ДМТ практично миттєво реагує на знижене надходження і окиснення речовин в організмі та веде до тяжких і тривалих змін, що відбуваються в ній і в організмі в цілому [9].

Аналіз анамнестичних даних виявив, що регулярний цикл встановився одразу у 43,1% осіб з ДМТ, в той час у разі НМТ частка таких жінок склала 82,9%. Встановленню регулярного менструального циклу у 30,8% осіб з ДМТ і 14,3% з НМТ передувала певний період, протягом якого спостерігалася безладні, різноманітні за інтенсивністю та характером

Характеристика менструальної функції

Показник	Жінки з ДМТ (n=65)		Жінки з НМТ (n=35)		$\chi^2$	p	
	n	%	n	%			
Вік менархе, років	10-13	36	55,4	33	94,3	14,328	< 0,001
	14 і старше	29	44,6	2	5,7		
Становлення регулярного циклу	Одразу	28	43,1	29	82,9	15,648	< 0,001
	Протягом року та більше	20	30,8	5	14,3		
	Не встановився	17	26,2	1	2,9		
Тривалість циклу, днів	21-35	48	73,8	35	100,0	9,253	0,002
	Більше 35	17	26,2	-	-		
Тривалість менструації, днів	1-2	15	23,1	-	-	11,188	0,004
	3-5	39	60,0	31	88,6		
	Більше 5 днів	11	16,9	4	11,4		
Менструальні виділення	Мізерні	16	24,6	1	2,9	7,687	0,021
	Помірні	44	67,7	30	85,7		
	Рясні	5	7,7	4	11,4		
Болісні менструації	Так	26	40,0	6	17,1	4,462	0,035
	Ні	39	60,0	29	82,9		
Регулярні менструації	Так	46	70,8	33	94,3	6,232	0,013
	Ні	19	29,2	2	5,7		

прояви кровотечі, а невстановлений менструальний цикл спостерігався майже у кожної четвертої пацієнтки з ДМТ, що було значно частіше, ніж за НМТ (26,2 проти 2,9% відповідно) (див. таблицю).

Зафіксовано зв'язок між масою тіла жінок і тривалістю періоду становлення менструального циклу ( $\chi^2_{(2)}=15,648$ ,  $p<0,001$ ), до того ж залежність мала лінійний характер ( $\chi^2_{\text{для тренду}}=14,987$ ,  $p<0,001$ ).

Усі жінки з НМТ зазначали нормальну тривалість менструального циклу – 21–35 днів, у разі ДМТ таку тривалість відзначили 48 (73,8%) осіб, а решта 17 (26,2%) страждали на опсоменорею (порушення менструального циклу у вигляді його тривалості більше 35 днів) ( $\chi^2_{(1)}=9,253$ ,  $p=0,002$ ). Пройоменорею, для якої характерно скорочення циклу до 21 дня, в жодному випадку не зафіксовано.

Виявлено наявність статистично значущого зв'язку між масою тіла та тривалістю менструації ( $\chi^2_{(2)}=11,188$ ,  $p=0,002$ ) і менструальними виділеннями ( $\chi^2_{(2)}=7,687$ ,  $p=0,021$ ). Про порушення тривалості менструації у вигляді олігоменореї (менструація триває 1–2 дні) повідомляла майже кожна четверта пацієнтка з ДМТ і жодна жінка з НМТ (див. таблицю).

У більшості пацієнток з олігоменореєю, а саме 10 із 15, що складало 66,7% (95% ДІ 41,7–84,8%), спостерігалась недостатність другої фази менструального циклу, діагностичними критеріями якої є скорочення лютеїнової фази циклу за даними базальної термометрії (менше 10 днів), ультразвукового моніторингу і зменшення концентрації прогестерону та естрадіолу. На поліменорею (менструальні кровотечі тривалістю більше 5 днів) скаржилися 11 (16,9%) жінок з ДМТ і 4 (11,4%) з НМТ. Визначено, що гіпоменорея (мізерні виділення) у жінок з ДМТ формується частіше (24,6 проти 2,9% за НМТ).

Також встановлено, що недостатня маса тіла впливає на болісність та регулярність менструацій, тобто жінки з ДМТ частіше, ніж з НМТ, зазначали болісні ( $\chi^2_{(1)}=4,462$ ,  $p=0,035$ ) та нерегулярні ( $\chi^2_{(1)}=6,232$ ,  $p=0,013$ ) менструації.

Існують повідомлення, які свідчать про той факт, що у жінок на тлі нормальної менструальної функції спорадично виникає епізод відсутності менструацій протягом 3–4 міс, а потім вони самостійно відновлюються. Таким порушенням частіше передують психогенні стреси. Незважаючи на корот-

ку тривалість порушення циклу, як доводить багатолітній клінічний досвід, вони є маркером уразливості гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, що в подальшому може проявитися недостатністю лютеїнової фази [5].

За оцінкою менструальної функції виявлено, що порушення менструального циклу мали місце у 47 жінок з ДМТ, що складало 72,3% (95% ДІ 60,4–81,7%). Зіставлення кількості випадків даної патології між групами показало статистично значущу різницю (47 (72,3%) проти 8 (22,9%);  $\chi^2_{(1)}=20,524$ ,  $p<0,001$ ).

Глибину порушень менструальної функції відображає розвиток аменореї (менструація відсутня 6 міс і більше), яка мала місце у 5 (7,7%; 95% ДІ 3,3–16,8%) жінок з ДМТ, чого не спостерігалось у групі з НМТ ( $p=0,159$  за точним двостороннім критерієм Фішера).

Під час статистичного аналізу також відзначено, що у пацієнток з ДМТ збільшується шанс пізнього менархе (14 років і старше) (СШ 13,3; 95% ДІ 2,94–60,09), болісних (СШ 3,2; 95% ДІ 1,17–8,84) і нерегулярних (СШ 6,8; 95% ДІ 1,48–31,29) менструацій, знижується шанс нормальної тривалості (3–5 днів) менструацій (СШ 0,2; 95% ДІ 0,06–0,61). Взагалі ймовірність виникнення порушень менструального циклу за ДМТ майже в дев'ять разів вища, ніж за НМТ (СШ 8,8; 95% ДІ 3,38–22,97).

Таким чином, наші дослідження узгоджуються з висловлюваннями інших авторів, що ДМТ є однією з найчастіших причин затримки термінів менархе і порушень менструального циклу у молодих жінок [2, 3, 7, 9].

Ановуляторні менструальні цикли, які характеризуються монофазною ректальною термограмою, відсутністю динамічних змін фолікулярного апарату під час ультразвукового моніторингу, низьким рівнем прогестерону в передбачувану другу фазу циклу, були виявлені у 44 (67,7%; 95% ДІ 55,6–77,8%) пацієнток з ДМТ. У групі з НМТ ановуляторні менструальні цикли мали 3 (8,6%) жінки ( $\chi^2_{(1)}=29,593$ ,  $p<0,001$ ; СШ 22,4; 95% ДІ 6,14–81,40).

Обстеження та опитування жінок з ДМТ дозволили з'ясувати, що кожна четверта жінка лікувалася через безпліддя (17 осіб (26,2%; 95% ДІ 17,0–38,0%)), у групі з НМТ жінки з такою патологією не спостерігалися

( $p < 0,001$  за точним двостороннім критерієм Фішера). Безпліддя у жінок з ДМТ у великому відсотку випадків залежить від порушень менструальної функції. Так, первинне безпліддя у 80%, а вторинне безпліддя у 75% випадків поєднується з аменореєю і олігоопсоменореєю [3, 9]. У нашому дослідженні безпліддя з аменореєю співпадало у 29,4% (5 із 17) випадках, з опсоменореєю – у 58,8% (10 із 17). До того ж первинне безпліддя мало місце у 14 (21,5%; 95% ДІ 13,3–33,0%) жінок з ДМТ, вторинне – у 3 (4,6%; 95% ДІ 1,6–12,7%).

Таким чином, висока частота порушень менструальної функції серед жінок з ДМТ свідчить про необхідність визначення та проведення цілеспрямованих медико-профілактичних та реабілітаційних заходів щодо таких жінок. Діагностика патології менструальної функції та її усунення дозволить поліпшити стан здоров'я жінок з ДМТ, зокрема репродуктивного.

### Расстройства менструальной функции у женщин с дефицитом массы тела

*Л.П. Шелестова, Р.С. Аллахвердиев*

Различные нарушения менструальной функции имеют 72,3% (95% ДИ 60,4–81,7%) женщин с дефицитом массы тела. Характерными являются позднее менархе, опсо-, олиго- и гипоменорея, болезненные и нерегулярные менструации. Частота аменореи, связанной с дефицитом массы тела, составляет 7,7% (95% ДИ 3,3–16,8%), ановуляторный цикл наблюдается у 67,7% (95% ДИ 55,6–77,8%), диагноз «бесплодие» имеет место у 26,2% (95% ДИ 17,0–38,0%) женщин, имеющих дефицит массы тела.

**Ключевые слова:** дефицит массы тела, расстройства менструальной функции, аменорея, бесплодие.

### ВИСНОВКИ

У 72,3% (95% ДІ 60,4–81,7%) жінок з ДМТ спостерігаються порушення менструального циклу. Для пацієток, які страждають на ДМТ, порівняно з жінками з НМТ, характерними є пізній вік менархе, опсо-, оліго- та гіпоменорея, болісні та нерегулярні менструації. На аменорею страждають 7,7% (95% ДІ 3,3–16,8%) жінок з ДМТ, ановуляторний цикл мають 67,7% (95% ДІ 55,6–77,8%), безпліддя – 26,2% (95% ДІ 17,0–38,0%).

Ймовірність виникнення порушень менструального циклу за ДМТ майже в дев'ять разів вища, ніж за НМТ (СШ 8,8; 95% ДІ 3,38–22,97), також частіше у них можливість виникнення пізнього менархе (14 років і старше) (СШ 13,3; 95% ДІ 2,94–60,09), болісних (СШ 3,2; 95% ДІ 1,17–8,84) і нерегулярних (СШ 6,8; 95% ДІ 1,48–31,29) менструацій, знижується шанс нормальної тривалості менструації (3–5 днів) (СШ 0,2; 95% ДІ 0,06–0,61).

### Disorders of menstrual function in women with deficiency of body weight

*L.P. Shelestova, R.S. Allahverdiev*

In 72,3% (95% CI 60,4–81,7%) women with deficiency of body weight observed disorders of menstrual function. For women with deficiency of body weight characterized by late age at menarche, and opso-, oligo-, hypomenoreya, painful and irregular menstruation. Women with deficiency of body weight have amenorrhea in 7,7% (95% CI 3,3–16,8%), anovulatory cycles in 67,7% (95% CI 55,6–77,8%), infertility – 26,2% (95% CI 17,0–38,0%).

**Key words:** deficiency of body weight, disorders of menstrual function, amenorrhea, infertility.

### Сведения об авторах

**Шелестова Лариса Петровна** – Кафедра акушерства и гинекологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, м.Краматорськ, бул.Машинобудівників, 39, корп. 2 ДДМА; тел.: (050) 861-45-04, (099) 060-36-65. E-mail: shell\_2502@mail.ru

**Аллахвердиев Руслан Сабирович** Кафедра акушерства и гинекологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, м.Краматорськ, бул.Машинобудівників, 39, корп. 2 ДДМА; тел.: (099) 060-36-65.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдуллаева Р.Г. Условие и образ жизни как факторы риска нарушений репродуктивного здоровья учащих девушек 15–18 лет с дефицитом массы / Р. Г. Абдуллаева, М. Б. Хамошина, Е. В. Радзинская // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: труды Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. – 2009. – Т. 145, Ч. II. – С. 3-6.  
2. Громанчук С.П. Репродуктивна функція, перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду в жінок з дефіцитом маси тіла екзогенного генезу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «акушерство та

гінекологія» / С.П. Громанчук. – Одеса, 2005. – 20 с.  
3. Жукова Н.П. Ретроспективный анализ менструальной и репродуктивной функций и методов их коррекции у больных с нарушением питания / Н.П. Жукова, О.Н. Шматкова // Охрана материнства и детства. – 2010. – № 1 (15). – С. 4–8.  
4. Иванов И. И. Репродуктивное здоровье у девочек пубертатного возраста / И.И. Иванов, Е.С. Черняева, Е.В. Попова // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – Т. 12, № 1 (45). – С. 28–31.  
5. Калашникова И.В. Нарушения менструальной функции в популяции девушек-подростков Белгородской об-

ласти / И.В. Калашникова, В.С. Орлова, Г.М. Курганская // Научные ведомости Белгородского государственного университета (Серия: Медицина. Фармация). – 2010. – № 4 (75). – Вып. 9. – С. 18–26.  
6. Нарушение менструальной и репродуктивной функции у пациенток с ожирением / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, И.А. Полонец [и др.] // Здоровье женщины. – 2014. – № 5 (91). – С. 130–135.  
7. Омаров Н.С-М. Особенности менструальной функции и полового развития в обследованных группах / Н.С-М. Омаров, М.А. Рамазанова // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. XVI, № 2. – С. 90–91.

8. Тиреоидный статус и масса тела у девушек с нерегулярными менструациями, проживающих в йоддефицитном регионе / Л.Ш. Ваганова, О.Д. Константинова, Я.И. Коц [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 59–61.  
9. Этиология и патогенез нарушений репродуктивной системы у женщин с дефицитом массы тела (обзор литературы) / Т.Г. Денисова, Э.Н. Васильева, Э.А. Мнойн [и др.] [Электронный ресурс] // Здравоохранение Чувашии. – 2014. – № 1. – Режим доступа до журн.: [http://journal.giduv.com/numbers/2014/1/etiologija\\_i\\_patogenez](http://journal.giduv.com/numbers/2014/1/etiologija_i_patogenez).

Статья поступила в редакцию 03.07.2015

# Оптимізація діагностики й ендоскопічного лікування аденоміозу і порушень репродуктивної функції

Ю.П. Вдовиченко<sup>1</sup>, І.П. Гніп<sup>3</sup>, В.Д. Воробій<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України

<sup>3</sup>Прикарпатський центр репродукції людини МОЗ України, м. Івано-Франківськ

Результати проведеного дослідження свідчать, що відсутність важких ускладнень, які обтяжують репродуктивне здоров'я на тлі запропонованої терапії для відновлення репродуктивного здоров'я не підвищує, а, навпаки, знижує, частоту рецидивів. Нами визначено достовірну зміну ультразвукових ознак в процесі терапії аденоміозу (Ад), які не можна розглядати як діагностичні його критерії, проте, з високим ступенем достовірності у поєднанні з клінічними даними, а також лабораторними показниками, можна використовувати для визначення тривалості терапії, а, можливо, і її якості. Отримані нами дані можна широко використовувати при відновленні репродуктивної функції у пацієнток з Ад. Простота виконання і економічність, а також неінвазивність досліджень підвищує можливість їхнього використання в широкій медичній практиці.

**Ключові слова:** аденоміоз, порушення репродуктивної функції, тактика лікування.

Серед основної патології репродуктивної системи в даний час одне з основних місць посідає ендометріоз (Ен) [2]. Основними причинами розвитку даної патології є високий рівень дисгормональних порушень в репродуктивний період, значна частота запальних змін органів малого таза, несприятливий вплив екологічних чинників, істотний рівень супутньої соматичної захворюваності тощо [1]. У структурі різних форм генітального ендометріозу (ГЕ) значне місце посідає аденоміоз (Ад), частота котрого постійно зростає, особливо у поєднанні з лейоміомою матки і гіперпластичними процесами ендометрія [3].

Виникнення і розвиток Ад супроводжується, крім порушень менструальної і генеративної функцій, складними реакціями регулювальних систем, що спричиняють зміни діяльності всього жіночого організму і характеризують процес його дезадаптації в нових умовах, різко погіршуючи загальний стан і якість життя, а часто призводять до інвалідазації жінок репродуктивного віку [4].

Незважаючи на велику кількість наукових публікацій щодо проблем ГЕ, не можна вважати всі наукові питання даної проблеми повністю вирішеними. На нашу думку, наукові і практичні дослідження, що полягають в підвищенні ефективності ендоскопічної діагностики і лікуванні Ад є перспективними і мають важливе соціальне значення для збереження репродуктивного здоров'я жінок.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики і лікування Ад у жінок з порушенням репродуктивної функції на підставі вивчення клініко-ехографічних, ендокринологічних та імунологічних особливостей, а також розроблення і впровадження вдосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів з використанням сучасних ендоскопічних технологій та медикаментозної корекції.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети і вирішення завдань було проведено обстеження 850 жінок репродуктивного віку, що звернулися на амбулаторний прийом у «Прикарпатський

центр репродукції МОЗ України» (м. Івано-Франківськ) з приводу синдрому тазового болю і безпліддя. Після додаткового обстеження у 496 (58,4%) жінок діагностовано Ен статевих органів, з них у 127 (14,9%) пацієнток виявлений Ад у поєднанні з безпліддям, яким було проведено клініко-лабораторне обстеження в об'ємі запропонованого діагностичного комплексу.

Відповідно до програми були обстежені 30 умовно здорових жінок репродуктивного віку, що мають дітей, які склали групу контролю.

Усіх 127 жінок з Ад було розподілено на 3 групи за ступенем поширення процесу (відповідно до критеріїв відбору) – I група складала 58 жінок (45,7%) які відповідають I ступеню поширення Ад, II група – 52 жінки (40,9%), які відповідають II ступеню поширення Ад, III група – 17 жінок (13,4%), які відповідають III ступеню поширення Ад.

Після завершення обстеження 17 хворим з III ступенем поширення Ад було виконано хірургічне лікування різного об'єму: лапароскопічний доступ використано у 15 (88,2%) пацієнток і у 2 (11,8%) лапаротомічний, що зажадав екстирпації матки з придатками. При проведенні патоморфологічного дослідження макропрепарату у цих хворих було підтверджено III ступінь поширення патологічного процесу.

Усі пацієнтки з I–II ступенем поширення Ад (110 жінок), з врахуванням початкових проявів патологічного процесу, були об'єднані в одну групу, в подальшому методом вільної вибірки, з якої виділено дві групи: I група (основна), що складається з 60 пацієнток, і II група (група порівняння), що складається з 50 жінок.

I група – 60 жінок, яких було розподілено на чотири підгрупи:

1А – 15 жінок (13,6%), які отримували лікування КОК, що містять гестодени в пролонгованому режимі 63+7+63 днів;

1В – 15 жінок (13,6%), які отримували лікування КОК, які містять гестодени в пролонгованому режимі 63+7+63 днів у поєднанні з АТ – (траумель, гінекохель, оваріум-композитум);

1С – 15 жінок (13,6%), які отримували лікування КОК, що містять гестоден в пролонгованому режимі 84+7+84;

1D – 15 жінок (13,6%), які отримували лікування КОК, що містять гестоден, в пролонгованому режимі 84+7+84 у поєднанні з АТ.

II група – 50 (45,4%) жінок, які отримували стандартну терапію – агоністи гонадотропін-рилізінг-гормонів (аГнРГ) протягом 6 міс.

У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, ендокринологічні та статистичні методи досліджень.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що основними клінічними проявами Ад у жінок репродуктивного віку є: больовий синдром (100,0%); порушення менструальної функції (100,0%); психоемоційні порушення (76,4%), зниження праце-



здатності (53,6%), дизуричні розлади (33,6%), диспаревнія (28,2%), а також первинне (20,0%) і вторинне безпліддя (80,0%).

Частота супутньої гормонально-залежної патології грудних залоз у жінок репродуктивного віку з Ад складає 68,2%; тиреоїдної дисфункції – 16,4%; порушень ліпідного і вуглеводного обмінів – 14,5%. Патологія гепатобіліарної системи у цих пацієнток має місце в 67,3% і серцево-судинні захворювання – в 48,2% спостережень.

Серед основних варіантів супутньої генітальної патології у жінок репродуктивного віку з Ад мають місце гіперпластичні процеси ендометрія (100,0%); хронічні запальні захворювання органів малого таза (65,5%) з явним переважанням хронічного метрорендометриту (40,3%); патології шийки матки (26,4%) і перенесені ювенільні маткові кровотечі (16,4%). Частота оперативних втручань з приводу різної генітальної патології складає 41,9%.

Оптимізація діагностики Ад у жінок репродуктивного віку дозволяє прискорити діагностику даної патології на 2,1±0,2 року, а також встановити, що в структурі Ад І ступінь має місце в 45,7%; ІІ – в 40,9% і ІІІ – в 13,4%, що відіграє важливе значення у виборі тактики лікувально-профілактичних заходів.

Додаткове використання антигомотоксичної терапії в комплексі з КОК із включенням гестодену дозволяє знизити частоту порушень менструальної функції на 20,0%; больового синдрому – на 16,7%, рецидивів протягом 12 міс – на 20,0%, а також підвищити ефективність лікування порушень репродуктивної функції на 20,0%.

Підвищення ефективності консервативного лікування Ад з додатковим використанням антигомотоксичної терапії відбувається за рахунок прискореної нормалізації ендокринологічного статусу (естрадіол, фолікулостимулювальний і

лютеїнізувальний гормони), показників імунологічної реактивності (CD16+; CD19+ і CD95+), а також основних ехографічних і гістероскопічних ознак Ад.

Для практичної охорони здоров'я можна рекомендувати такі моменти:

– для підвищення ефективності діагностики Ад у жінок репродуктивного віку необхідне додаткове використання коефіцієнта активності Ад (співвідношення СА 125 на 2–3 і 7–9 днів менструального циклу), а також раннє використання сучасних ендоскопічних технологій – лапаро- і гістероскопії;

– у комплексне консервативне лікування Ад у жінок репродуктивного віку, крім КОК із гестоденом, необхідне додаткове включення антигомотоксичної терапії з урахуванням клінічної симптоматики і результатів додаткових методів дослідження.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, відсутність важких ускладнень, що обтяжують репродуктивне здоров'я на тлі запропонованої терапії для відновлення репродуктивного здоров'я, не підвищує, а, навпаки, знижує, частоту рецидивів. Нами визначено достовірну зміну ультразвукових ознак в процесі терапії аденоміозу (Ад), які не можна розглядати як діагностичні його критерії, проте, з високим ступенем достовірності у поєднанні з клінічними даними, а також лабораторними показниками, вони можуть бути використані для визначення тривалості терапії, а, можливо, і її якості. Отримані нами дані можна широко використовувати при відновленні репродуктивної функції у пацієнток з Ад. Простота виконання і економічність, а також неінвазивність досліджень підвищує можливість їх використання в широкій медичній практиці.

## Оптимизация диагностики и эндоскопического лечения аденомиоза и нарушений репродуктивной функции

Ю.П. Вдовиченко, И.П. Гнип, В.Д. Воробий

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что отсутствие тяжелых осложнений, которые отягощают репродуктивное здоровье на фоне предлагаемой терапии для восстановления репродуктивного здоровья, не повышает, а, наоборот, снижает частоту рецидивов. Нами показаны достоверные изменения ультразвуковых признаков в процессе терапии аденомиоза (Ад), которые нельзя рассматривать как диагностические критерии, но с высокой степенью достоверности в сочетании с клиническими данными, а также лабораторными показателями можно использовать для определения длительности терапии, а, возможно, и ее качества. Полученные нами данные могут быть широко использованы при восстановлении репродуктивной функции у пациенток с Ад. Простота исполнения и экономичность, а также неинвазивность исследований повышают возможность их применения в широкой медицинской практике.

**Ключевые слова:** аденомиоз, нарушения репродуктивной функции, тактика лечения.

## Optimisation of diagnostics and endoscopic treatments adenomyose and infringements of reproductive function.

J.P. Vdovichenko, I.P. Gnyp, V.D. Voroby

The received results testify that absence of heavy complications which burden reproductive health against offered therapy for restoration of reproductive health does not increase, and on the contrary, reduces frequency of relapses. By us authentic changes of ultrasonic signs in the course of therapy adenomyose hich cannot be considered as diagnostic criteria, but, with high degree of reliability in a combination with z clinical given are shown, and also laboratory indicators, can be used for definition of duration of therapy, and is possible also its qualities. The data obtained by us can be widely used at restoration of reproductive function at patients with adenomyose. Simplicity of execution and profitability, and also noninvasiveness researches raise possibility of their application in wide medical practice.

**Key words:** adenomyose, infringements of reproductive function, treatment tactics.

## Сведения об авторах

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

**Гнип Ирина Петровна** – Прикарпатский центр репродукции человека, 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Черновола, 49; тел.: (050) 502-99-29

**Воробий Владимир Дмитриевич** – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (050) 373-04-45

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Актуальные вопросы гинекологии / Под. ред. Е.В. Коханевич. – К.: ООО «Книга-плюс», 2010. – 161 с.  
2. Венцьківська І.Б. Вибір тактики лікування при генітальному ендометріозі / І.Б. Венцьківська // Лікарська справа. – № 1. – 2009. – С. 85–86.  
3. Гладчук І.З. Оперативна лапароскопія в лікуванні безплідних хворих з ендометріозом / І.З. Гладчук, А.Г. Волянська,

С.М. Непорада // Вісн. морської медицини. – 2010. – № 4. – С. 33–36.

4. Сенчук А.Я. Деякі особливості внутрішнього ендометріозу / А.Я. Сенчук, І.І. Чермак // Тези до-

повідей ІХ конгресу світової Федерації Українського лікарського товариства. – К., 2012. – С. 133.

Статья поступила в редакцию 10.06.2015

# Личностные детерминанты качества жизни женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с патологией эндометрия

С.М. Корниенко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии», г. Киев

Изучены параметры качества жизни и их взаимосвязь с личностными особенностями 325 женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с патологией эндометрия (ПЭ). Согласно результатам тестирования по опроснику А.М. Вейна у 74,5% пациенток выявлена выраженная вегетативная дисфункция. Установлено, что наличие вегетативных нарушений ассоциируется с повышенной невротичностью пациенток, снижением оценок по всем шкалам опросника здоровья SF-36 и повышенной частотой рецидивов ПЭ. Сделан вывод о том, что следует изучать состояние вегетативного профиля при обследовании женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с заболеваниями эндометрия и при необходимости проводить коррекцию психовегетативного статуса и превентивную терапию соматовегетативных нарушений.

**Ключевые слова:** патология эндометрия, поздний репродуктивный и перименопаузальный возраст, качество жизни, опросник здоровья SF-36.

Гиперпластические процессы эндометрия как возможная основа формирования злокачественных опухолей в течение многих десятилетий представляют важную медико-социальную проблему. К периоду перименопаузы частота патологии эндометрия (ПЭ) значительно увеличивается и характеризуется вовлечением в патологический процесс соматоформных расстройств, значительно ограничивающих физические и социальные возможности женщины [5, 10].

Качество жизни (КЖ) – уникальная категория, составившая основу концепции исследования качества в современной клинической медицине и охватывающая широкий круг проблем: общую оценку состояния как конкретного больного человека, так и популяции лиц; изучение влияния производственных, социальных и других факторов, профилактических и реабилитационных программ; оценку эффективности лечения; разработку индивидуализированной программы терапии; клиническое испытание новых лечебных подходов [7, 8].

Согласно определению ВОЗ КЖ – это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых они существуют, в соответствии с их целями, ожиданиями, стандартами и заботами [7, 8]. По мнению Л.И. Вассермана и Е.А. Трифионовой, такой конструкт отражает не столько КЖ, сколько некое качество состояния личности в реальных жизненных условиях [3]. В связи с этим КЖ можно определить как совокупность переживаний и отношений человека (больного или здорового), ориентированных на осмысление существования, ценности здоровья и возможности личности устанавливать взаимосвязь с внешним миром в соответствии со своими потребностями и возможностями, в том числе и в

условиях болезни. Такой подход предполагает рассмотрение человека как открытой биопсихосоциальной системы – комплекса взаимосвязанных элементов, взаимодействие которых обеспечивает его функционирование и развитие в изменяющихся условиях за счет механизмов адаптации и компенсации, а наибольшее значение приобретает психическая адаптация, столь тесно связанная с ощущением благополучия и удовлетворенности, играющем особую роль при оценке КЖ [2, 3].

Понятие КЖ акцентирует внимание на личностном плане переживания болезни пациентом, его субъективном восприятии возможности удовлетворения актуальных потребностей и полноценного социального функционирования, несомненно связанные с болезнью ограничения [2]. ВОЗ указывает, что при отсутствии угрозы жизни пациента КЖ должно рассматриваться как основной критерий эффективности лечебно-восстановительных мероприятий [7].

Концепция КЖ способствует реализации гуманистической парадигмы, дополняя способ оценки результатов лечения, сфокусированный на продлении жизни и объективных клинических показателях, мерой удовлетворенности больного самочувствием и КЖ [3]. Гинекологическая патология, как правило, негативно отражается на КЖ и социальном функционировании пациенток, однако параметры КЖ крайне редко принимаются во внимание акушерами-гинекологами, наблюдающими за динамикой развития заболевания, в ходе лечения или диспансерного контроля. Антропоцентризм должен стать неотъемлемой частью их профессиональной деятельности, проявлением профессиональной позиции и идеологии, а не социального функционирования [3].

Немаловажным является вопрос связи между особенностями личности и КЖ гинекологических больных. Современные принципы терапии должны ориентироваться на мобилизацию и активацию резервов пациента, среди которых важную роль играют психологический потенциал личности. Знание личностных и психосоциальных преморбидных и морбидных характеристик, являющихся и «мишенью», и опорой в лечебно-реабилитационном процессе, поможет в целенаправленном выборе путей психотерапии и социальной реабилитации.

**Цель исследования:** оценить параметры КЖ и их взаимосвязь с личностными особенностями женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с патологическими процессами эндометрия.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 325 пациенток в возрасте 35–55 лет с различными клиническими формами ПЭ и 30 относительно здоровых женщин в возрасте 35–50 лет. Возрастная медиана

выборки с ПЭ составила 40 (37–45), выборки здоровых женщин – 38 (36,75–42,75) лет;  $p > 0,05$ . Полип эндометрия, гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит, синехии и аденоматоз отмечались соответственно у 59,1%, 30,5%, 34,8%, 6,2% и 2,2% пациенток с ПЭ.

Женщинам было предложено заполнить две анкеты: русскоязычную версию опросника SF-36 Health Survey и многофакторный личностный тест FPI.

Иерархия опросника здоровья SF-36 состоит из трех уровней: 36 вопросов; восьми шкал, сформированных из 2–10 вопросов; двух суммарных измерений. Каждый вопрос используется при расчете баллов однократно. Разброс баллов по каждой шкале – от 0 до 100. Чем выше балл по шкале, тем лучше КЖ по этому параметру. Ниже приведено описание шкал теста SF-36.

1. *Физическое функционирование.* Оценивает повседневную физическую активность, включающую самообслуживание, ходьбу, подъем по лестнице, переноску тяжестей, выполнение значительных физических нагрузок. Чем выше показатель, тем большую физическую нагрузку, по мнению респондента, он мог выполнить. Низкая оценка по шкале свидетельствует о том, что физическая активность была значительно ограничена состоянием здоровья.

2. *Ролевое физическое функционирование.* Оценивает роль физического состояния здоровья в ограничении жизнедеятельности (выполнении работы или повседневных обязанностей). Чем выше показатель, тем меньше, по мнению респондента, жизнедеятельность была ограничена проблемами со здоровьем.

3. *Шкала боли.* Оценивает интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность заниматься различной деятельностью. Чем выше оценка, тем меньше респондент испытал болевых ощущений. Низкие значения свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивала активность.

4. *Общее состояние здоровья.* Оценивает состояние здоровья в настоящий момент, перспективы лечения и сопротивляемость болезни. Чем выше показатель, тем лучше состояние здоровья исследуемого.

5. *Жизнеспособность.* Оценивает ощущение полноты сил и энергии. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении, снижении жизненной активности.

6. *Социальное функционирование.* Оценивает удовлетворенность уровнем социальной активности (общением, проведением времени с семьей, друзьями, соседями, в коллективе) и отражает степень, в которой физическое или эмоциональное состояние респондента ее ограничивает. Низкие баллы соответствуют значительному ограничению социальных контактов, снижению уровня общения в связи с ухудшением здоровья.

7. *Ролевое эмоциональное функционирование.* Оценивает степень, в которой эмоции мешали выполнению работы или повседневной деятельности, включая большие затраты времени на их выполнение, уменьшение объема сделанной работы, снижение ее качества. Чем выше показатель, тем меньше эмоциональное состояние ограничивало повседневную активность респондента.

8. *Психологическое здоровье.* Оценивает настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций: чем выше показатель, тем больше времени респондент чувствовал себя спокойным, умиротворенным. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных состояний, психологическом неблагополучии.

9. *Физический компонент здоровья.* Интегральная шкала, отражающая физическое благополучие респондента, формируется из оценок первых четырех шкал: физического функционирования, ролевого физического функционирования, боли и общего состояния здоровья.

10. *Психологический компонент здоровья.* Интегральная шкала, отражающая душевное благополучие респондента, формируется из оценок последних четырех шкал: жизнеспособности, социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психологического здоровья.

Профиль личности оценивали у 176 женщин группы ПЭ при помощи теста FPI, предназначенного для диагностики психических состояний и свойств личности, влияющих на процесс ее социальной адаптации и регуляции поведения.

Обработку данных проводили, используя методы вариационной статистики (медиана, межквартильный размах), рангового критерия Манна–Уитни и ранговой корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам тестирования в группе здоровых женщин КЖ было наиболее снижено по шкалам жизнеспособности и психологического здоровья, что кумулятивно отразилось на снижении интегральной оценки психологического компонента здоровья, на фоне высоких показателей ролевого физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования и социального функционирования (рисунок). Физический компонент своего здоровья эти женщины оценили значительно выше, чем психологический ( $p < 0,01$ ).

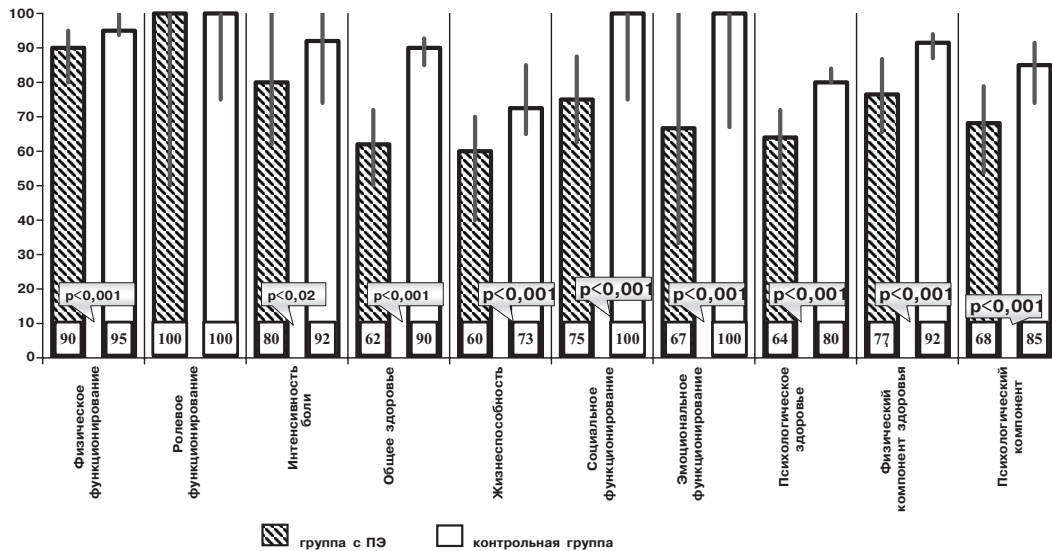
В группе с ПЭ самые низкие оценки были отмечены в шкалах жизнеспособности и общего здоровья (см. рисунок). Примерно на том же уровне женщины с ПЭ оценили и свое психологическое здоровье. Снижение интегрального показателя психологического состояния по сравнению с физическим компонентом в группе с ПЭ было более выраженным, чем у здоровых женщин ( $p < 0,001$ ).

По всем оцениваемым параметрам КЖ, исключая ролевое физическое функционирование, пациентки с ПЭ, имели значительно худшие показатели, чем в группе здоровых женщин. Наибольшее расхождение отмечено по шкалам общего здоровья, психологического здоровья и ролевого эмоционального функционирования.

С целью изучения вопроса о наличии связи между различными параметрами КЖ женщин с ПЭ был проведен корреляционный анализ оценок шкал опросника SF-36. Физическое функционирование теснее всего коррелировало с общим здоровьем ( $\rho = 0,34$ ,  $p < 0,001$ ) и интенсивностью боли ( $\rho = 0,33$ ,  $p < 0,001$ ); ролевое физическое функционирование – с ролевым эмоциональным ( $\rho = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ) и социальным функционированием ( $\rho = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ); интенсивность боли – с ролевым физическим ( $\rho = 0,48$ ,  $p < 0,001$ ) и социальным функционированием ( $\rho = 0,43$ ,  $p < 0,001$ ); общее здоровье – с психологическим здоровьем ( $\rho = 0,37$ ,  $p < 0,001$ ) и жизнеспособностью ( $\rho = 0,35$ ,  $p < 0,001$ ); жизнеспособность – с психологическим здоровьем ( $\rho = 0,73$ ,  $p < 0,001$ ) и социальным функционированием ( $\rho = 0,48$ ,  $p < 0,001$ ); социальное функционирование – с ролевым эмоциональным функционированием ( $\rho = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ) и психологическим здоровьем ( $\rho = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ); ролевое эмоциональное функционирование – с ролевым физическим ( $\rho = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ) и социальным функционированием ( $\rho = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ); психологическое здоровье – с жизнеспособностью ( $\rho = 0,73$ ,  $p < 0,001$ ) и социальным функционированием ( $\rho = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ).

Итак, стержневым параметром КЖ у наших пациенток оказалась социальная активность. Второе место в рейтинге занимало психологическое здоровье, третье – жизненная активность. В аутсайдерах оказались общие здоровье, физическое функционирование и интенсивность боли.

Что касается интегрированных показателей SF-36, ключевым параметром шкалы физического компонента здоро-



**Оценки КЖ по шкалам опросника здоровья SF-36 пациенток с ПЭ и условно здоровых женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста (медиана и межквартильный размах в баллах)**

*Примечание.* При сравнении медианных значений групп использовали ранговый критерий Манна–Уитни

вья оказалось ролевое физическое функционирование ( $\rho=0,77, p<0,001$ ), а в психологической тетраде – социальное функционирование ( $\rho=0,54, p<0,001$ ). Оценки шкалы психологического компонента здоровья выстраивались вокруг эмоционального функционирования ( $\rho=0,81, p<0,001$ ) и теснее всего коррелировали с ролевым физическим функционированием из числа физической тетрады ( $\rho=0,59, p<0,001$ ).

Далее были проанализированы личностные корреляты КЖ пациенток с ПЭ (таблица). По каждой шкале SF-36 были выделены триады наиболее значимых корреляций со шкалами опросника FPI – они помечены жирным шрифтом в таблице. Выяснилось, что «ядерным» качеством личности женщин с ПЭ, существенно ухудшающим все параметры КЖ, является невротичность (выраженный невротический синдром астенического типа со значительными психосоматическими нарушениями). Это единственная шкала FPI, значимо коррелирующая со всеми оцениваемыми шкалами SF-36, причем во все десяти триадах она стоит на первом месте. Наиболее тесно невротичность взаимодействовала со шкалой жизнеспособности и обеими интегральными шкалами.

Вычислив средние корреляции по каждой шкале FPI, мы провели ранжирование этих шкал по степени взаимосвязи с КЖ (в таблице рейтинг указан в скобках). Обнаружилось, что на втором месте по влиянию на КЖ после невротичности находилась депрессивность (признаки депрессивного синдрома в эмоциональном состоянии, поведении, отношении к себе и социальной среде), основными мишенями которой служили психологическое здоровье и жизнеспособность. Третье место заняла эмоциональная лабильность (неустойчивость эмоционального состояния, проявляющаяся в частых колебаниях настроения, повышенной возбудимости, раздражительности, недостаточной саморегуляции), существенно ухудшавшая те же параметры КЖ, что и депрессивность.

На четвертом месте указанного выше рейтинга непрогнозируемо оказалась застенчивость. В контексте опросника FPI эта черта личности отражает наличие тревожности, скованности, неуверенности, трудностей в социальных контактах, предрасположенность к стрессовому реагированию на

обычные жизненные ситуации, протекающему по пассивно-оборонительному типу.

Менее других на КЖ оказывали влияние экстраверсия, маскулинизм (течение психической деятельности преимущественно по мужскому типу), реактивная агрессивность (агрессивное отношение к социальному окружению и выраженное стремление к доминированию) и уравновешенность (защищенность от воздействия стресс-факторов обычных жизненных ситуаций, базирующаяся на уверенности в себе, оптимистичности и активности).

Аналогично рейтингу черт личности, был составлен рейтинг показателей КЖ в зависимости от степени их взаимосвязи с профилем личности женщин с ПЭ (см. таблицу, рейтинг указан в скобках). Наибольшему влиянию были подвержены интегральное психологическое состояние, психологическое здоровье и жизнеспособность. Уровень КЖ по этим параметрам снижала одна и та же триада – «невротичность, депрессивность, эмоциональная лабильность». Интегральный показатель физического здоровья пациенток занимал четвертое место по степени зависимости от личностных свойств, а главная триада этих свойств в рамках данной зависимости выглядела следующим образом – «невротичность, застенчивость, депрессивность». Данная конфигурация черт личности также лидировала в негативном влиянии на оценку общего здоровья респонденток.

Отмечено позитивное влияние на КЖ женщин с ПЭ таких черт личности, как общительность (теснее всего коррелировала с общим здоровьем, физическим компонентом здоровья и физическим функционированием), уравновешенность (значимая корреляция с психологическим здоровьем, жизнеспособностью и психологическим компонентом здоровья) и маскулинизм (значимая корреляция только со шкалой жизнеспособности) (таблица).

Интересно, что менее всего профиль личности пациенток с ПЭ оказывал влияние на ролевое физическое функционирование – единственный параметр КЖ, не имеющий статистически значимого отличия от показателя здоровых женщин. Также весьма слабо с личностными свойствами респонденток коррелировали показатели интенсивности боли и физического функционирования. Самая слабая связь с пока-



## ГИНЕКОЛОГИЯ

**Корреляционная таблица оценок КЖ (опросник SF-36) и черт личности (опросник FPI) пациенток позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с ПЭ (коэффициенты ранговой корреляции Спирмена с)**

Шкалы опросника SF-36	Шкалы теста FPI											
	Невротичность (12)	Спонтанная агрессивность (5)	Депрессивность (11)	Раздражительность (8)	Общительность (6)	Уравновешенность (4)	Реактивная агрессивность (3)	Застенчивость (9)	Открытость (7)	Экстраверсия (1)	Эмоциональная лабильность (10)	Маскулинизм (2)
Физическое функционирование (3)	- <b>0,32***</b>	-0,13	<b>-0,16*</b>	-0,15*	<b>0,18*</b>	0,12	-0,07	-0,13	-0,02	0,14	-0,15*	0,030
Ролевое функционирование (1)	- <b>0,26***</b>	-0,06	<b>0,20**</b>	-0,13	0,08	0,03	-0,13	-0,18*	-0,15*	0,02	<b>0,20**</b>	-0,04
Интенсивность боли (2)	- <b>0,32***</b>	-0,12	-0,13	-0,15*	0,07	-0,07	-0,12	<b>-0,16*</b>	<b>-0,20**</b>	-	-0,13	0,01
Общее здоровье (6)	- <b>0,38***</b>	-0,15*	<b>0,27***</b>	-0,21**	0,25***	0,07	-	-	-0,09	0,04	-0,20**	0,01
Жизнеспособность (8)	- <b>0,42***</b>	-0,11	<b>0,30***</b>	-0,17*	0,15*	0,20**	0,039	-0,20**	-0,16*	0,11	<b>0,29***</b>	0,16*
Социальное функционирование (5)	- <b>0,33***</b>	-0,19*	<b>0,27***</b>	-0,19*	0,17*	0,11	-0,10	-0,23**	-0,26***	0,03	<b>0,29***</b>	0,08
Эмоциональное функционирование (4)	- <b>0,29***</b>	-0,04	<b>0,26***</b>	-0,09	0,08	0,05	-0,09	-0,21**	-0,13	0,05	<b>0,24**</b>	0,08
Психологическое здоровье (9)	- <b>0,40***</b>	-0,09	<b>0,35***</b>	-0,26***	0,16*	0,23**	-0,04	-0,22**	-0,17*	0,09	<b>0,31***</b>	0,11
Физический компонент здоровья (7)	- <b>0,44***</b>	-0,14	<b>0,27***</b>	-0,21**	0,20**	0,04	-0,19*	<b>0,29***</b>	-0,18*	0,04	-0,24**	0,01
Психологический компонент здоровья (10)	- <b>0,43***</b>	-0,13	<b>0,36***</b>	-0,19*	0,14	0,17*	-0,06	-	-0,23**	0,07 2	<b>0,34***</b>	0,14*

Примечания: \*, \*\*, \*\*\* – уровень значимости коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, соответственно  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ ; в названиях шкал число в скобках означает рейтинг шкалы по степени коррелированности показателей тестов FPI и SF-36.

зателями FPI наблюдалась у шкалы ролевого эмоционального функционирования, включенного в шкалы психологической субсферы (см. таблицу).

Обобщение полученных результатов хочется начать с обсуждения того факта, что в позднем репродуктивном возрасте и в период перименопаузы даже у здоровых женщин наблюдается некоторое снижение психологических параметров КЖ, что, однако, не ограничивает их жизнедеятельность и социальную активность. Полученные данные частично согласуются с результатами многоцентрового исследования КЖ у 3400 респондентов России [1], показавшими, что психологическое здоровье женщин ухудшается, начиная с 35-летнего возраста (у мужчин оно выше среднего до 75 лет), однако расходятся в том, что социальная активность женщин снижается после 35-летнего возраста.

Патологические процессы эндометрия существенно ухудшали практически весь спектр показателей КЖ, исключая ролевое физическое функционирование. Иными словами, невзирая на плохое состояние здоровья, болевые ощущения, повышенную утомляемость и снижение жизненной активности, женщины выполняли свои обязанности на работе и дома, и только плохое эмоциональное состояние могло ограничить их повседневную активность. Пациентки с ПЭ субъективно оценивали свое психологическое благополучие ниже, чем физическое, и различие в эти оценках было более

выраженным, чем в группе здоровых женщин. Ключевой проблемой КЖ для пациенток с ПЭ было ограничение социальной активности, а не телесный недуг. По мнению О.Ю. Щелковой [9], важнейшей составляющей системного конструкта КЖ является мотивационная сфера человека, поэтому понимание личностного смысла заболевания в иерархии смыслов и ценностей дает важную информацию о генезе внутриличностной и социальной проблематики больного. Наши пациентки с ПЭ всю физическую составляющую КЖ, даже болевой синдром, рассматривали сквозь призму ограничений, накладываемых заболеванием на их социальное функционирование. Дезорганизацию социальной жизни, вызванную болезнью, пациентки переживали острее, чем нарушения функций организма.

Наши данные перекликаются с выводами, полученными И.А. Васильевой при изучении взаимосвязи особенностей личности и КЖ больных, находящихся на лечении гемодиализом [2]. Из числа изученных показателей КЖ наибольшее количество достоверных связей с личностными переменными обнаружили удовлетворенность социальным функционированием и общая активность, наименьшее – ролевое физическое функционирование и болевой синдром. Получается, что даже при крайне тяжелом соматическом состоянии пациента существует возможность его частичной психосоциальной компенсации.

Внутриличностный конфликт наших пациенток, как показал корреляционный анализ, был, прежде всего, связан с ухудшением психологического здоровья, а не с ограничением их социальной активности. Психологический конструкт пациенток, неудовлетворенных своей социальной жизнью, определяли невротичность, депрессивность, эмоциональная лабильность, стремление к доверительно-откровенному взаимодействию с окружающими людьми на фоне высокой самокритичности, застенчивости и раздражительности. И главным предиктором ухудшения всех параметров КЖ женщин с ПЭ служил высокий уровень невротизации личности. В случае высокой невротичности, как и при слабой нервной системе, доминирующей характеристикой является снижение порогов возбудимости и повышенная чувствительность. По этой причине даже малозначащие и индифферентные раздражители легко вызывают неадекватные бурные вспышки раздражения и возбуждения [4, 11].

В двух независимых исследованиях E.D. Masthoff и соавторов [11] и van Stratten и соавторов [12] изучение взаимосвязи КЖ и особенностей личности пациентов с психическими заболеваниями показало, что личностные переменные действуют на оценки КЖ, независимо от наличия тех или иных аффективных нарушений. Прежде всего, это касалось психологического здоровья, жизнеспособности и суммарного показателя психологического здоровья. Невротизм имел обратную корреляцию с параметрами КЖ, а экстраверсия – прямую. В нашем исследовании экстраверсия не оказывала никакого влияния на показатели КЖ.

Следует отметить, что высокий уровень невротизации приблизительно в одинаковой степени снижал параметры физической и психологических субсфер КЖ женщин с ПЭ, чего не скажешь о факторе депрессивности (второго в рейтинге по значимости воздействия на параметры КЖ), который намного меньше затрагивал физические компоненты КЖ.

Согласно Л.И. Вассерману и Е.А. Трифоновой [3], влияние тревожных и депрессивных расстройств на КЖ превосходит влияние на него тяжелой соматической патологии. Ранее нами была показана тесная связь невротичности и депрессивности у пациенток с ПЭ [4], а в рамках данного исследования мы обнаружили некоторые различия в их влиянии на оценки КЖ этих женщин. Невротичные пациентки ниже всего оценивали свою жизненную активность, депрессивные – психологическое здоровье. И те, и другие, отмечали неудовлетворительное состояние общего здоровья, но болевой синдром и снижение физического функционирования обременяли больше невротичных женщин.

Если фактор невротичности доминировал в своем влиянии на все оцениваемые показатели КЖ, то в половине случаев с депрессивностью конкурировали другие черты личности. По сравнению с депрессивностью в большей степени с оценками физического функционирования коррелировала общительность, с интенсивностью боли – открытость, застенчивость, раздражительность, с общим здоровьем – застенчивость, с социальным функционированием – эмоциональная лабильность. И с интегральным показателем физического здоровья теснее была связана застенчивость, нежели депрессивность.

Показательно, что застенчивость теснее всего коррелировала со шкалой общего здоровья, а не с параметром социального функционирования. Застенчивость является индикатором психического неблагополучия и относится к наиболее мягкой форме социальной тревожности, триггером которой выступают разного рода ситуации интерперсонального взаимодействия, поэтому казалось вполне логичным, что застенчивые пациентки будут испытывать ограничения прежде всего при социальном функционировании.

В одном исследовании было показано [6], что одна треть группы с высоким уровнем застенчивости не признала у себя наличия социальных страхов – это интроверты, которым не страшны социальные ситуации, однако они предпочитают одиночество. Застенчивые экстраверты, напротив, стремятся к общению с другими, но при этом не обладают для этого нужными навыками и страдают когнитивными искажениями относительно социального взаимодействия. Однако ранее нами было отмечено [4], что среди личностных корреляций застенчивости у женщин с ПЭ доминируют депрессивность, эмоциональная лабильность и невротичность, а корреляция с интроверсией – одна из самых низких. Тот факт, что застенчивость оказалась вторым по значимости личностным фактором, детерминирующим физический компонент здоровья, вероятно, обусловлен подавлением поведенческого реагирования на нервно-эмоциональное напряжение. Застенчивым индивидуумам свойственна лабильность организма по отношению к психотравмирующим социально-стрессовым факторам [6]. Вследствие повышенной возбудимости на фоне жесткого самоконтроля они испытывают торможение, дискомфорт и тревогу в интерперсональных и обычных жизненных ситуациях, включающих оценку авторитетными фигурами. Стрессовое реагирование у таких лиц протекает по пассивно-оборонительному типу, вызывая реагирование на эмоциональное напряжение через телесность. Тревожность, неуверенность в себе, низкая самооценка, порождая сложности интериоризации, формируют риск функциональных нарушений здоровья и при длительном существовании могут вызвать психосоматическое расстройство.

Все изложенное выше свидетельствует о существенности психосоматического взаимодействия в процессе формирования КЖ. Удовлетворенность жизнью, субъективные оценки благополучия в различных сферах жизнедеятельности являются индикаторами определенных психосоциальных характеристик индивидуума. Субъективная интерпретация своего физического состояния, нарушение системы значимых отношений (к себе, к социальному окружению, к болезни и лечению) у женщин с ПЭ может существенно отразиться на эффективности их лечения, поэтому оценка КЖ должна интерпретироваться не только как критерий, характеризующий степень выраженности заболевания, но и как сложный психосоциальный конструкт.

## ВЫВОДЫ

1. Поздний репродуктивный возраст и период пременопаузы у здоровых женщин ассоциируется с ухудшением психологического здоровья и снижением жизненной активности при высоких показателях ролевого физического, ролевого эмоционального и социального функционирования.
2. Патология эндометрия (ПЭ) оказывает негативное влияние на физическое, психическое и социальное функционирование женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возраста.
3. И здоровые женщины, и пациентки с ПЭ более удовлетворены физической составляющей своего здоровья, нежели психологической.
4. Ключевым параметром качества жизни (КЖ) у женщин с ПЭ в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте является социальное функционирование, их более всего беспокоят социальные последствия данного заболевания.
5. Психопатологическая структура личности женщин с ПЭ, не удовлетворенных качеством своей жизни, определяется невротичностью, депрессивностью, эмоциональной лабильностью и застенчивостью.

6. Невротичность существенно снижает не только психологический, но и физический компонент здоровья пациенток с ПЭ и превалирует в значимости воздействия на все оцениваемые параметрами КЖ.

7. Неотъемлемой частью процесса обследования пациенток позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с ПЭ должны стать оценка профиля личности, установление значимых социальных отношений, внутрислично-

стных проблем, личностного смысла заболевания и его роли в системе значимых отношений.

8. Комплексная терапевтическая программа ПЭ, применяемая у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста, должна включать личностно-ориентированную психотерапию, направленную на ресоциализацию (восстановление личного и социального статуса пациентки).

**Особистісні детермінанти якості життя жінок пізнього репродуктивного та перименопаузального віку з патологією ендометрія**  
**С.М. Корнієнко**

Вивчені параметри якості життя та їхній взаємозв'язок з особистісними особливостями 325 жінок пізнього репродуктивного і перименопаузального віку з патологією ендометрія (ПЕ). Згідно з результатами тестування за опитувальником Вейна у 74,5% пацієнток виявлена виражена вегетативна дисфункція. Установлено, що наявність вегетативних порушень асоціюється з підвищеною невротичністю пацієнток, зниженням оцінок за всіма шкалами опитувальника здоров'я SF-36 і підвищеною частотою рецидивів ПЕ. Зроблено висновок про те, що слід вивчати стан вегетативного профілю при обстеженні жінок пізнього репродуктивного і перименопаузального віку із захворюваннями ендометрія і за необхідності проводити корекцію психовегетативного статусу і превентивну терапію соматовегетативних порушень.

**Ключові слова:** патологія ендометрія, пізній репродуктивний і менопаузальний вік, якість життя, опитувальник здоров'я SF-36.

**Personality determinants of quality of life in the period of late reproductive and premenopausal age with endometrial pathology**  
**S.M. Korniyenko**

The parameters of quality of life and their intercommunication with personality are studied 325 women of late reproductive and premenopausal age with endometrial pathology. According to the results of testing on the questionnaire of Wayne for 74,5% patients the expressed vegetative disfunction is educed. It is set that the presence of vegetative violations is associated with enhanceable невротичністю patients, by the decline of estimations on all scales of questionnaire of health of SF-36 and by enhanceable frequency of relapses of endometrial pathology. Drawn conclusion that it is necessary to study the state of vegetative profile at the inspection of women of late reproductive and premenopausal age with endometrial pathology, and, if necessary, to conduct the correction of psychovegetative status and preventive therapy of somatovegetative violations.

**Key words:** endometrial pathology, late reproductive and menopausal age, quality of life questionnaire SF-36 health.

**Сведения об авторе**

Корнієнко Светлана Михайловна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: kornisv@rambler.ru

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Амирджанова В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, Н.И. Коршунов, А.П. Ребров, В.Н. Сороцкая // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 1. – С. 36–48.
2. Васильева И.А. Особенности личности и качество жизни больных: существует ли связь? / И.А. Васильева // Известия РГПУ им. А.И. Герцена. – 2008. – № 81. – С. 208–217.
3. Вассерман Л.И. Дискуссионные вопросы концептуализации и методологии исследования качества жизни в медицине / Л.И. Вассерман, Е.А. Трифонова // Сибирский психологический журнал. – 2007. – № 26. – С. 112–119.
4. Корнієнко С.М. Профіль личности женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с патологией эндометрия / С.М. Корнієнко // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 69–74.
5. Мартынова А.Г. Особенности психологического профиля женщин в период перименопаузы в зависимости от уровня эстрадиола / А.Г. Мартынова, Ю.И. Скворцов, В.В. Блинова, Т.М. Богданова, А.П. Бурлака // БМИК. – 2011. – № 7. – С. 105–106.
6. Никитина И.В. Социальная тревожность: содержание понятия и основные направления изучения. Часть 1 / И.В. Никитина, А.Б. Холмогорова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – № 1. – С. 80–85.
7. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание / Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. – М.: Олма Медиа Групп, 2007. – 320 с.
8. Парахонский А.П. Качество жизни – новая парадигма медицины / А.П. Парахонский // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 12. – С. 34–35.
9. Щелкова О.Ю. Задачи психологической диагностики в клинической медицине / О.Ю. Щелкова // Вестник ЮрГУ. Серия: Психология. – 2008. – № 32. – С. 81–90.
10. Armstrong A.J. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia / A.J. Armstrong et al. // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2012. – Т. 19 (5). – P. 562–71.
11. Masthoff E.D., The relationship between dimensional personality models and quality of life in psychiatric outpatients / E.D. Masthoff et al. // Psychiat. Res. – 2007. – Vol. 49, № 1–3. – P. 81–88.
12. Van Stratten A. Personality traits and health-related quality of life in patients with mood and anxiety disorders / A. van Stratten et al. // Qual.Life Res. – 2007. – Vol. 16, № 1. – P. 1–8.

# Особливості стану вегетативного гомеостазу у жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я

**Вл.В. Подольський**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної Академії медичних наук України», м. Київ

Визначені особливості стану вегетативного гомеостазу у жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я у вигляді змін після перенесеного артифіційного аборт, безпліддя та лейоміоми матки. З'ясовано стан вегетативного тону у жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я.

**Ключові слова:** жінки фертильного віку, зміни репродуктивного здоров'я, артифіційний аборт, безпліддя, лейоміоми матки, порушеннями вегетативного гомеостазу, стан вегетативного тону.

Вегетативна нервова система (ВНС) виконує координувальну функцію в діяльності організму і забезпечує реалізацію компенсаторно-приспосувальних реакцій у відповідь на фізичні та психічні навантаження [1–3]. Відомо, що ВНС іннервує всі внутрішні органи, ендокринні залози та мимовільні м'язи шкіри, серце та судини, тобто органи, що здійснюють вегетативні функції в організмі (травлення, дихання, виділення, кровообіг тощо) та становлять внутрішнє середовище організму [1–3, 5].

Отже, слід зазначити, що функція ВНС полягає в тому, щоб діяльність внутрішніх органів завжди відповідала потребам організму. Необхідно також пам'ятати, що автономна нервова система є невіддільною частиною єдиної нервової системи організму і функціонує як всі її відділи, під впливом кори великого мозку та відповідних центрів головного мозку [4, 2, 6, 8].

Таким чином, ВНС її симпатичний та парасимпатичний відділи функціонують в антагоністичному режимі і таким чином забезпечують нормальний вегетативний гомеостаз організму. При стані рівноваги обидвох відділів ВНС йдеться про нормальний тонус або нормотонус ВНС. У разі переважання одного з відділів ВНС в організмі розпочинаються дисрегуляторні зміни, які і спричиняють дистонію [5–7, 9].

Зміни вегетативного гомеостазу можуть бути проявами синдрому вегетативної дисфункції (СВД) при різних соматичних захворюваннях, наприклад таких, як ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, різні фобії та інші психічні захворювання, а також при різних гінекологічних захворюваннях [3, 5, 7–10]. Іншим проявом порушення вегетативного гомеостазу є вегетосудинна дистонія, що є функціональним захворюванням серцево-судинної системи і за сучасною класифікацією розглядається, як соматоформна дисфункція ВНС (СДВНС). Клінічно СДВНС частіше проявляється у вигляді гіпертонічної, гіпотонічної та кардіальної форм [4, 5, 7, 9].

У сучасних умовах серед багатьох змін репродуктивного здоров'я (ЗРЗ) у жінок фертильного віку (ЖФВ) набувають значення зміни в стані репродуктивного здоров'я [11–14], які зумовлені абортми, безпліддям та доброякісними пухлинними захворюваннями матки (лейоміома матки). Ці різні, на перший погляд, зміни репродуктивного здоров'я пов'язані між собою тісними причинно-наслідковими взаємозв'язками і мо-

жуть представляти логічний ланцюг послідовного їхнього розвитку: артифіційний аборт, безпліддя, лейоміома матки. Саме тому, ми зупинились на дослідженні цих змін репродуктивного здоров'я у жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу.

**Мета дослідження:** визначити особливості стану вегетативного гомеостазу у жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я у вигляді змін після перенесеного артифіційного аборт, безпліддя та лейоміоми матки.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було обстежено 360 жінок із порушеннями вегетативного гомеостазу (СВД, СДВНС за гіпертонічним, гіпотонічним та кардіальним типом) та змінами репродуктивного здоров'я (артифіційний аборт, безпліддя та лейоміома матки). Усі обстежені жінки, таким чином, були розподілені на 4 групи, залежно від змін вегетативного гомеостазу у вигляді СВД (90 жінок), II група – жінки з порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС, які за клінічними проявами мали гіпертонічний тип порушень (90 жінок), III група – жінки з порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС, які за клінічними проявами мали гіпотонічний тип порушень (90 жінок) та IV група – СДВНС за кардіальним типом порушень (90 жінок). Крім цього, кожна з наведених груп була розділена на 3 підгрупи, залежно від змін репродуктивного здоров'я, в 1-у підгрупу входили ЖФВ, що перенесли артифіційний аборт (30 жінок), у 2-у підгрупу входили ЖФВ з безпліддям (30 жінок) та в 3-ю підгрупу входили ЖФВ, що мали лейоміому матки (30 жінок).

У ході дослідження у обстежуваних жінок було проведено анкетування з використанням адаптованої анкети А.М. Вейна з визначення вегетативних симптомів. Кожному симптому в анкеті відповідала певна кількість балів, кількість балів була більшою у симптомів, які мали інтегративний характер щодо відповідних функціональних систем. Після отримання заповнених анкет обчислювали суму балів, що відповідають симпатичним проявам, та суму балів, що відповідають парасимпатичним проявам, враховуючи, що не всі симптоми, зазначені навіть у адаптованій анкеті, можуть бути виявлені та для зменшення невизначеності в оцінюванні використовували формулу обчислення відсоткового співвідношення симпатичних/парасимпатичних проявів:

$$P_c = \frac{0,5 - \frac{N_c}{\text{Сум}}}{1 - \frac{N_c + N_p}{\text{Сум}}} * 100\%; P_p = 100\% - P_c,$$

де:  $P_c$  – вірогідність переважання симпатичних проявів;  $P_p$  – вірогідність переважання парасимпатичних проявів;  $N_c$  – сума балів, що свідчать про наявність симпатичних симптомів;  $N_p$  – сума балів, що свідчать про наявність парасимпатичних симптомів; Сум – загальна сума балів симптомів.



Достовірність результатів була оцінена з використанням методу інтервалів нормального розподілу Вальда та стандартного відхилення за Стьюдентом.

Для оцінювання вегетативних показників було проведено вимірювання величин артеріального тиску та частоти серцевих скорочень всім обстеженим жінкам. Для оцінювання вегетативного гомеостазу використовували вегетативний індекс Кердо, також на основі отриманих даних було проведено обчислення хвилиного об'єму крові непрямим методом Лілье-Штандера.

Обчислення вегетативного індексу Кердо проводили за формулою:

$$VI = \left(1 - \frac{D}{ЧСС}\right) * 100\%,$$

де: D – значення діастолічного артеріального тиску; ЧСС – частота серцевих скорочень за 1 хв.

При стані ейтонії величина вегетативного індексу майже не відрізняється від 0, позитивні значення індексу свідчать про переважання симпатикотонії, від'ємні – на переважання парасимпатикотонії.

Схема розрахунку хвилиного об'єму крові (ХО) непрямим методом Ліль-Штандера і Цандера проводили наступним чином:

$$\text{амплітуда } AT = AT_{\text{сист}} - AT_{\text{діаст}};$$

де: амплітуда AT – амплітуда артеріального тиску; AT<sub>сист</sub> – систолічний артеріальний тиск; AT<sub>діаст</sub> – діастолічний артеріальний тиск.

$$AT_{\text{ср}} = \frac{AT_{\text{сист}} + AT_{\text{діаст}}}{2},$$

де AT<sub>ср</sub> – середнє значення артеріального тиску.

$$AT_{\text{ред}} = \frac{\text{Амплітуда } AT}{AT_{\text{ср}}} * 100$$

де AT<sub>ред</sub> – редуковане значення артеріального тиску:

$$ХО = AT_{\text{ред}} \cdot ЧСС,$$

де: ХО – хвилиний об'єм.

Ураховуючи велику кількість непрямих методів обчислення ХО крові та різний характер вибірки, за якої можливе застосування того чи іншого методу, отримані значення оцінювали у порівнянні серед обстежених груп жінок.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження оцінки вегетативного тону шляхом анкетування свідчать, що у ЖФВ з СВД та ЗРЗ спостерігається стан, близький до ейтонії (табл. 1), при незначному переважанні симпатичних проявів. Так, у жінок, що перенесли артифіційний аборт, відношення симпатичних до парасимпатичних проявів складало за середньою сумою балів симпатичних проявів 56,84±3,7 та за середнім відсотком симпатичних проявів 50,39% (49,97–50,82%) до середньої суми балів парасимпатичних проявів складало 55,96±3,75 та за середнім відсотком парасимпатичних проявів – 49,61% (49,18–50,03%) і було найбільш наближене до нормотону.

У жінок з безпліддям відношення симпатичних до парасимпатичних проявів складало за середньою сумою балів симпатичних проявів 57,07±3,52 та за середнім відсотком симпатичних проявів 51,11% (50,87–51,35%), а за середньою сумою балів парасимпатичних проявів складало 54,59±3,39 та за середнім відсотком парасимпатичних проявів – 48,89% (48,65–49,13%) і було найбільш зміщене в бік симпатичних проявів серед досліджуваних ЗРЗ.

У жінок з лейоміомою матки визначалося незначне переважання парасимпатичної симптоматики, що також майже не відрізнялося від стану ейтонії відповідно до симптомів симпатичних проявів – 54,54±3,27 та 48,79% (48,44–49,13%) до 55,96±3,75 та 49,61% (49,18–50,03%) при парасимпатичних проявах. Середня сума балів, що відповідали симптомам досліджуваних систем, складала у жінок, що перенесли артифіційний аборт, 112,8±7, у жінок із безпліддям – 111,67±6,76 та у жінок з лейоміомою матки – 111,8±6,35.

Дослідження вегетативних показників у жінок з ЗРЗ та СВД (табл. 2) свідчить, що найбільш високі показники артеріального тиску (АТ) спостерігались у жінок з СВД, які перенесли артифіційний аборт, – 111,43±3,44 мм рт.ст. на 76,57±1,76 мм рт.ст., але не відрізнялися від нормальних показників АТ.

У жінок із безпліддям показники АТ були найменшими серед жінок з іншими ЗРЗ і становили – 105,67±3,14 мм рт.ст. на 70,8±1,37 мм рт.ст. У жінок з лейоміомою матки середнє значення АТ складало – 110,13±3,18 на 75,27±1,55 мм рт.ст. Середній показник ЧСС у жінок із безпліддям складав 70,8±1,37 за 1 хв і був найнижчим у порівнянні з показниками у жінок з лейоміомою матки – 75,27±1,55 за 1 хв та у жінок, що перенесли артифіційний аборт – 76,2±1,63 за 1 хв. Середні значення вегетативного індексу Кердо майже не відрізнялися від нуля, що свідчить про стан вегетативної рівноваги.

Однак незначні зрушення в бік симпатичних проявів спостерігались у жінок, що перенесли артифіційний аборт (0,47±0,29), та у жінок із безпліддям (0,3±0,14).

Таблиця 1

### Дослідження вегетативного тону у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та синдромом вегетативної дисфункції методом анкетування за шкалою вегетативних симптомів А.М. Вейна

Група жінок зі змінами репродуктивного здоров'я	Значення показника вегетативного тону у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та СВД				
	Середня сума балів симпатичних проявів, абс. число	Середнє значення симпатичних проявів (%)	Середня сума балів парасимпатичних проявів, абс. число	Середнє значення парасимпатичних проявів (%)	Середня загальна сума балів симптомів досліджуваних систем, абс. число
Жінки, що перенесли артифіційний аборт	56,84±3,70	50,39 (49,97–50,82)	55,96±3,75	49,61 (49,18–50,03)	112,8±7,0
Жінки з безпліддям	57,07±3,52	51,11 (50,87–51,35)	54,59±3,39	48,89 (48,65–49,13)	111,67±6,76
Жінки з лейоміомою матки	54,54±3,27	48,79 (48,44–49,13)	57,26±3,4	51,21 (50,87–51,56)	111,8±6,35

Таблиця 2

**Оцінювання вегетативних показників у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та СВД**

Група жінок зі змінами репродуктивного здоров'я	Вегетативний показник у жінок з змінами репродуктивного здоров'я та СВД				
	Середнє значення систолічного АТ, мм рт.ст	Середнє значення діастолічного АТ, мм рт.ст	Середнє значення ЧСС, за 1 хв	Середнє значення вегетативного індексу Кердо	Середнє значення хвилинного об'єму крові, мл/хв
Жінки, що перенесли артифіційний аборт	111,43±3,44	76,57±1,76	76,2±1,63	0,47±0,29	2822,74±210,57
Жінки з безпліддям	105,67±3,14	70,8±1,37	70,8±1,37	0,3±0,14	2793,69±203,16
Жінки з лейоміомою матки	110,13±3,18	75,27±1,55	75,27±1,55	-0,24±0,13	2826,95±208,28

Таблиця 3

**Дослідження вегетативного тону у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та соматоформною дисфункцією ВНС за гіпертонічним типом методом анкетування за шкалою вегетативних симптомів А.М. Вейна**

Група жінок зі змінами репродуктивного здоров'я	Значення показника вегетативного тону у жінок з змінами репродуктивного здоров'я та СДВНС за гіпертонічним типом				
	Середня сума балів симпатичних проявів, абс. число	Середнє значення симпатичних проявів (%)	Середня сума балів парасимпатичних проявів, абс. число	Середнє значення парасимпатичних проявів (%)	Середня загальна сума балів симптомів досліджуваних систем, абс. число
Жінки, що перенесли артифіційний аборт	66,12±7,99	59,99 (57,79-62,18)	44,04±6,83	40,01 (37,82-42,21)	110,17±6,91
Жінки з безпліддям	79,27±8,93	69,92 (68,08-71,77)	33,97±5,61	30,08 (28,23-31,92)	113,23±8,54
Жінки з лейоміомою матки	61,41±5,66	54,99 (53,75-56,23)	50,25±4,98	45,01 (43,77-46,25)	111,67±7,49

Таблиця 4

**Оцінювання вегетативних показників у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та соматоформною дисфункцією ВНС за гіпертонічним типом**

Група жінок зі змінами репродуктивного здоров'я	Вегетативний показник у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та СДВНС за гіпертонічним типом				
	Середнє значення систолічного АТ, мм рт.ст	Середнє значення діастолічного АТ, мм рт.ст	Середнє значення ЧСС, за 1 хв	Середнє значення вегетативного індексу Кердо	Середнє значення хвилинного об'єму крові, мл/хв
Жінки, що перенесли артифіційний аборт	125,77±3,53	90,9±1,92	84,13±1,85	7,53±1,34	2705,57±220,43
Жінки з безпліддям	115,03±4,27	80,17±3,25	71,97±1,38	10,16±2,93	2570,32±215,06
Жінки з лейоміомою матки	127,2±5,92	92,33±5,11	87,43±4,07	5,24±3,32	2775,92±234,47

У жінок із лейоміомою матки спостерігалось незначне відхилення від абсолютного нуля в бік парасимпатичних впливів (мінус 0,24±0,13). Середні значення хвилинного об'єму крові, визначеного непрямым методом у жінок з СВД та ЗРЗ, склали: у жінок, що перенесли артифіційний аборт, – 2822,74±210,57 мл/хв, у жінок із безпліддям 2793,69±203,16 мл/хв та у жінок з лейоміомою матки – 2826,95±208,28 мл/хв.

У жінок з гіпертонічним типом СДВНС та ЗРЗ (табл. 3), що перенесли аборт, співвідношення симпатичних та парасимпатичних проявів складало відповідно за середньою сумою балів симпатичних проявів 66,12±7,99 та за середнім відсотком симпатичних проявів 59,99% (57,79–62,18%) проти 44,04±6,83 за середньою сумою балів парасимпатичних проявів та за середнім відсотком парасимпатичних проявів – 40,01% (37,82–42,21%).

У жінок з гіпертонічним типом СДВНС та ЗРЗ симпатичні прояви найбільше переважали у жінок із безпліддям. Так, середня сума балів симпатичних проявів становила 79,27±8,93 та 69,92% (68,08–71,77%) проти середньої суми балів парасимпатичних проявів 33,97±5,61 та 30,08% (28,23–31,92%).

У жінок з лейоміомою матки також спостерігалось переважання симпатичних симптомів, найнижче у порівнянні з іншими ЗРЗ. Середня сума балів симпатичних проявів у цих жінок становила 61,41±5,66 та середнє значення симпатичних проявів становило 54,99% (53,75–56,23%), а парасимпатичних проявів відповідно 50,25±4,98 та 45,01% (43,77–46,25%).

Загальна сума балів досліджуваних систем у жінок, що перенесли артифіційний аборт, складала 110,17±6,91, у жінок із безпліддям 113,23±8,54, а у жінок з лейоміомою матки – 111,67±7,49.

Найвищі середні значення АТ при СДВНС за гіпертонічним типом (табл. 4) спостерігалось у жінок з лейоміомою матки і становило 127,2±5,92 мм рт.ст. на 92,33±5,11 мм рт.ст. та у жінок, що перенесли артифіційний аборт, – 125,77±3,53 мм рт.ст. на 90,9±1,92 мм рт.ст.

У жінок із безпліддям середній показник АТ складав 115,03±4,27 мм рт.ст. на 80,17±3,25 мм рт.ст. Середні показники ЧСС у жінок, що перенесли артифіційний аборт, склали 84,13±1,85 за 1 хв, у жінок з лейоміомою матки – 87,43±4,07 за 1 хв та у жінок із безпліддям 71,97±1,38 за 1 хв.

Таблиця 5

**Дослідження вегетативного тону у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та соматоформною дисфункцією ВНС за гіпотонічним типом методом анкетування за шкалою вегетативних симптомів А.М. Вейна**

Група жінок зі змінами репродуктивного здоров'я	Значення показника вегетативного тону у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та СДВНС за гіпотонічним типом				
	Середня сума балів симпатичних проявів, абс. число	Середнє значення симпатичних проявів (%)	Середня сума балів парасимпатичних проявів, абс. число	Середнє значення парасимпатичних проявів (%)	Середня загальна сума балів симптомів досліджуваних систем, абс. число
Жінки, що перенесли артифіційний аборт	48,61±4,88	43,58 (42,19-44,98)	63,02±6,29	56,42 (55,02-57,81)	111,63±7,31
Жінки з безпліддям	42,74±5,6	38,46 (36,77-40,16)	68,4±6,89	61,54 (59,84-63,23)	111,13±7,61
Жінки з лейоміомою матки	26,27±5,66	23,61 (21,84-25,38)	84,9±7,02	76,39 (74,62-78,16)	111,17±6,52

Таблиця 6

**Оцінювання вегетативних показників у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та соматоформною дисфункцією ВНС за гіпотонічним типом**

Група жінок зі змінами репродуктивного здоров'я	Вегетативний показник у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та СДВНС за гіпотонічним типом				
	Середнє значення систолічного АТ, мм рт.ст	Середнє значення діастолічного АТ, мм рт.ст	Середнє значення ЧСС, за 1 хв	Середнє значення вегетативного індексу Кердо	Середнє значення хвилинного об'єму крові, мл/хв
Жінки, що перенесли артифіційний аборт	104,37±2,99	69,5±2,16	71,2±2,37	-2,44±1,07	2850,79±209,34
Жінки з безпліддям	93,97±4,2	59,1±2,47	61,87±2,21	-4,76±2,99	2814,8±205,04
Жінки з лейоміомою матки	92,13±4,82	57,27±3,63	62,53±1,76	-9,55±6,46	2920,54±253,07

Таблиця 7

**Дослідження вегетативного тону у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та соматоформною дисфункцією ВНС за кардіальним типом методом анкетування за шкалою вегетативних симптомів А.М. Вейна**

Група жінок зі змінами репродуктивного здоров'я	Значення показника вегетативного тону у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та СДВНС за кардіальним типом				
	Середня сума балів симпатичних проявів, абс. число	Середнє значення симпатичних проявів (%)	Середня сума балів парасимпатичних проявів, абс. число	Середнє значення парасимпатичних проявів (%)	Середня загальна сума балів симптомів досліджуваних систем, абс. число
Жінки, що перенесли артифіційний аборт	63,46±4,86	55,61 (54,53-56,69)	50,77±5,53	44,39 (43,31-45,47)	114,23±8,08
Жінки із безпліддям	66,35±6,19	58,85 (57,64-60,05)	46,35±4,61	41,15 (39,95-42,36)	112,7±7,76
Жінки з лейоміомою матки	49,77±3,92	44,31 (43,22-45,4)	62,66±5,7	55,69 (54,6-56,78)	112,43±7,15

Оцінка вегетативного індексу Кердо показала, що найбільш виражені симпатичні прояви спостерігались у жінок із безпліддям, у жінок, що перенесли аборт, цей показник склав 7,53±1,34, а у жінок з лейоміомою матки – 5,24±3,32. Середнє значення хвилинного об'єму крові у жінок, що перенесли артифіційний аборт, склав 2705,57±220,43 мл/хв, у жінок із безпліддям 2570,32±215,06 мл/хв та у жінок з лейоміомою матки – 2775,92±234,47 мл/хв.

У жінок із ЗРЗ та СДВНС за гіпотонічним типом (табл. 5) спостерігалось переважання парасимпатичної симптоматики.

Так, найбільш виражені прояви спостерігались у жінок з лейоміомою матки: середня сума балів симпатичних проявів складала у цих жінок 26,27±5,66, а середній відсоток симпатичних проявів – 23,61% (21,84–25,38%) проти середньої суми балів парасимпатичних проявів, що складало 84,9±7,02 та середнього відсотка парасимпатичних проявів – 76,39%

(74,62–78,16%). У жінок із безпліддям відношення симпатичних до парасимпатичних проявів за обчислюваними показниками складало відповідно: симпатичних – 42,74±5,6 та 38,46% (36,77–40,16%) проти парасимпатичних – 68,4±6,89 та 61,54% (59,84–63,23%). У жінок, що перенесли артифіційний аборт, ці показники становили відповідно: симпатичних проявів – 48,61±4,88 та 43,58% (42,19–44,98%) проти парасимпатичних – 63,02±6,29 та 56,42% (55,02–57,81%). Середня загальна сума балів обстежуваних систем майже не відрізнялась серед досліджуваних груп і складала у жінок, що перенесли артифіційний аборт, – 111,63±7,31, у жінок із безпліддям 111,13±7,61 та у жінок з лейоміомою матки 111,17±6,52.

Оцінка вегетативних показників у жінок з ЗРЗ та СДВНС за гіпотонічним типом (табл. 6) показала, що середні значення показників АТ були найнижчими у жінок з лейоміомою матки і становили 92,13±4,82 мм рт.ст. на 57,27±3,63 мм рт.ст.

**Оцінювання вегетативних показників у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та соматоформною дисфункцією ВНС за кардіальним типом**

Група жінок зі змінами репродуктивного здоров'я	Вегетативний показник у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я та СДВНС за кардіальним типом				
	Середнє значення систолічного АТ, мм рт.ст	Середнє значення діастолічного АТ, мм рт.ст	Середнє значення ЧСС, за 1 хв	Середнє значення вегетативного індексу Кердо	Середнє значення хвилинного об'єму крові, мл/хв
Жінки, що перенесли артифіційний аборт	114,27±4,04	79,4±2,31	77,63±2,22	2,26±1,43	2791,77±209,51
Жінки із безпліддям	117,8±5,59	82,93±4,44	79,13±3,74	4,53±3,14	2745,42±206,19
Жінки з лейоміомою матки	123,77±4,58	88,9±2,58	86,83±2,05	2,3±1,66	2844,77±220,87

У жінок із безпліддям цей показник складав 93,97±4,2 мм рт.ст. на 59,1±2,47 мм рт.ст. а у жінок, що перенесли аборт, значення АТ також були низькими, і наближались до нормальних показників – 104,37±2,99 мм рт.ст. на 69,5±2,16 мм рт.ст. ЧСС у жінок, що перенесли артифіційний аборт, складала 71,2±2,37 за 1 хв, у жінок із безпліддям – 61,87±2,2 за 1 хв та у жінок з лейоміомою матки – 62,53±1,76 за 1 хв. Значення вегетативного індексу Кердо при всіх трьох досліджуваних типах ЗРЗ у жінок із СДВНС за гіпотонічним типом свідчило про переважання парасимпатичної симптоматики. Найбільш виражений ефект спостерігався у жінок з лейоміомою матки мінус 9,55±6,46, у жінок із безпліддям середнє значення вегетативного індексу Кердо складало мінус 4,76±2,99, а у жінок, що перенесли артифіційний аборт, мінус 2,44±1,07. Найвище середнє значення хвилинного об'єму крові, визначеного непрямим методом, спостерігалось у жінок з лейоміомою матки і становило 2920,54±253,07 мл/хв, у жінок, що перенесли артифіційний аборт та у жінок з безпліддям цей показник складав 2850,79±209,34 мл/хв та 2814,8±205,04 мл/хв відповідно.

Результати анкетування для визначення вегетативного тону у жінок з СДВНС за кардіальним типом (табл. 7) та ЗРЗ свідчать, що у жінок із безпліддям та у жінок, що перенесли артифіційний аборт, спостерігалось незначне переважання симпатичних проявів.

У жінок, що перенесли артифіційний аборт, відношення симпатичних до парасимпатичних проявів складало відповідно до значення показників: 63,46±4,86 та 55,61% (54,53–56,69%) проти 50,77±5,53 та 44,39% (43,31–45,47%), а у жінок із безпліддям 66,35±6,19 та 58,85% (57,64–60,05%) проти 46,35±4,61 та 41,15% (39,95–42,36%). У жінок з лейоміомою матки та СДВНС за кардіальним типом спостерігалось незначне переважання парасимпатичної симптоматики за визначеними показниками відповідно 49,77±3,92 та 44,31% (43,22–45,4%) проти 62,66±5,7 та 55,69% (54,6–56,78%). Середня загальна сума балів обстежуваних систем у цих групах складала у жінок, що перенесли артифіційний аборт 114,23±8,08, у жінок із безпліддям – 112,7±7,76 та у жінок з лейоміомою матки – 112,43±7,15.

Найвищі середні значення АТ у жінок із СДВНС за кардіальним типом (табл. 8) спостерігалось при лейоміомі матки – 123,77±4,58 мм рт.ст. на 88,9±2,58 мм рт.ст, у жінок із безпліддям та у жінок, що перенесли артифіційний аборт, ці показники складала відповідно 117,8±5,59 мм рт.ст. на 82,93±4,44 мм рт.ст. та 114,27±4,04 мм рт.ст. на 79,4±2,31 мм рт.ст. Середні значення ЧСС у жінок із лейоміомою матки складала 86,83±2,05 за 1 хв, у жінок із безпліддям 79,13±3,74 за 1 хв, а у жінок, що перенесли артифіційний аборт, 77,63±2,22 за 1 хв.

Результати оцінювання середніх значень вегетативного індексу Кердо у жінок з ЗРЗ та СДВНС за кардіальним типом

свідчив про найбільше переважання симпатикотонії у жінок із безпліддям 4,53±3,14. У жінок, що перенесли артифіційний аборт, та у жінок з лейоміомою матки також спостерігалось симпатикотонічні впливи, але менш виражені у порівнянні з групою жінок із безпліддям відповідно: 2,26±1,43 та 2,3±1,66. Середні значення хвилинного об'єму крові складала у жінок, що перенесли артифіційний аборт, – 2791,77±209,51 мл/хв, у жінок із безпліддям – 2745,42±206,19 мл/хв та у жінок з лейоміомою матки – 2844,77±220,87 мл/хв.

Аналіз вегетативного тону у жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу, що перенесли артифіційний аборт, показав, що при різних типах порушень вегетативного гомеостазу спостерігається переважання симпатикотонії, але менш виражене у порівнянні із групою жінок із безпліддям, однак при кожному типі порушень вегетативного гомеостазу відзначаються певні особливості.

Так, при СВД спостерігається найбільш виражене відхилення середнього значення індексу Кердо від абсолютного нуля, що пояснюється найбільшим інтервалом змін значень ЧСС при даному типі порушень вегетативного гомеостазу (±1,63), адже клінічні показники при синдромі вегетативної дисфункції майже не відрізняються від показників у здорових людей. При СДВНС за гіпертонічним типом у жінок, що перенесли артифіційний аборт, прояви змін вегетативного тону були найнижчими серед досліджуваних ЗРЗ. При СДВНС за гіпотонічним типом у жінок, що перенесли артифіційний аборт, спостерігалось найменше зрушення в бік парасимпатичної симптоматики серед досліджуваних груп жінок, та значення АТ, що найбільш близьке до показників здорових людей. При кардіальному типі СДВНС у жінок, що перенесли артифіційний аборт, також спостерігалось переважання симпатикотонії, при цьому середні значення досліджуваних показників найбільше наближались до показників нормотонії. Результати аналізу вегетативного тону у жінок із безпліддям та порушеннями вегетативного гомеостазу, свідчать про найбільш виражені симпатикотонічні прояви серед досліджуваних ЗРЗ.

При СДВНС показники вегетативного тону у жінок із безпліддям були найбільш наближені до стану нормотонії за результатами аналізу вегетативного індексу Кердо, при цьому результати анкетування свідчили про наявність найбільш вираженої серед досліджуваних груп симпатикотонічної симптоматики, що може пояснюватися меншою опірністю до стресорних факторів та більш швидкою та активною реакцією на стрес.

При СДВНС за гіпертонічним типом результати анкетування та результати аналізу вегетативних показників показали найбільш виражений симпатикотонічний ефект. При СДВНС за гіпотонічним типом у жінок із безпліддям відзначали переважання парасимпатичної симптоматики. При кардіальному типі СДВНС переважання симпатико-



тонії було найбільш вираженим серед досліджуваних ЗРЗ, але значно меншим, ніж при гіпертонічному типі. У жінок з лейоміомою матки при переважній більшості ЗРЗ спостерігались прояви парасимпатикотонії. При СДВНС у жінок з лейоміомою матки спостерігалось незначне переважання парасимпатикотонії як за показниками вегетативного тону, так і за результатами анкетування, при цьому, відміни від показників нормотонії були незначними. При гіпертонічному типі СДВНС у жінок з лейоміомою матки відзначали найменші симпатикотонічні прояви у порівнянні із іншими типами ЗРЗ, при цьому середній показник АТ був найбільшим. У жінок з лейоміомою матки та гіпотонічним типом СДВНС спостерігались найбільш виражені прояви парасимпатикотонії як за результатами аналізу вегетативних показників, так і за результатами анкетування. При кардіальному типі СДВНС у жінок з лейоміомою матки відзначали незначне переважання парасимпатичних проявів, яке було значно меншим у порівнянні із гіпотонічним типом, при цьому середнє значення вегетативного індексу Кердо свідчило про незначне переважання симпатикотонії.

**Особенности состояния вегетативного гомеостаза у женщин фертильного возраста с изменениями репродуктивного здоровья**  
**Вл.В. Подольский**

Определены особенности состояния вегетативного гомеостаза у женщин фертильного возраста с изменениями репродуктивного здоровья в виде изменений после перенесенного искусственного аборта, бесплодия и лейомиомы матки. Выяснено состояние вегетативного тону у женщин с нарушениями вегетативного гомеостаза и изменениями репродуктивного здоровья.

**Ключевые слова:** женщины фертильного возраста, изменения репродуктивного здоровья, искусственный аборт, бесплодие, лейомиома матки, нарушения вегетативного гомеостаза, состояние вегетативного тону.

**ВИСНОВКИ**

1. Дослідження стану вегетативного гомеостазу у жінок фертильного віку зі змінами репродуктивного здоров'я дозволяє визначити стан координувальної функції вегетативної нервової системи в діяльності органів репродуктивної системи жінки.

2. Аналіз вегетативного тону у жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу, що перенесли артифіційний аборт, показав, що при різних типах порушень вегетативного гомеостазу спостерігається переважання симпатикотонії, але менш виражене у порівнянні з групою жінок із безпліддям, однак при кожному типі порушень вегетативного гомеостазу відзначають певні особливості. Результати аналізу вегетативного тону у жінок із безпліддям та порушеннями вегетативного гомеостазу свідчать про найбільш виражені симпатикотонічні прояви серед досліджуваних ЗРЗ. У жінок з лейоміомою матки при переважній більшості ЗРЗ спостерігались прояви парасимпатикотонії.

3. Отримані результати досліджень стану вегетативної нервової системи у жінок зі змінами репродуктивного здоров'я є важливими для призначення корекції вегетативного гомеостазу у таких жінок.

**Features of state of autonomic homeostasis in fertile aged women with changes in reproductive health**  
**Vi. V. Podolsky**

Revealed features of state of autonomic homeostasis in fertile aged women with changes in reproductive health after artificial abortion, infertility and uterine leiomyoma. We studied state of autonomic tone in women with disorders of autonomic homeostasis and reproductive health changes.

**Key words:** fertile aged women, changes in reproductive health, artificial abortion, infertility, uterine leiomyoma, disorders of autonomic homeostasis, state of autonomic tone.

**Сведения об авторе**

Подольский Владимир Васильевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 484-40-64. E-mail: podolskiyv@gmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Ланг Г.Ф. Учебник внутренней болезни. – Т. I, ч. 1. – Л.: Медгиз, 1938.  
 2. Чазов Е.И., Исаченков В.А. Эпифиз: место и роль в системе эндокринной регуляции. – М., 1974. – 228 с.  
 3. Лекарь П.Г., Мищенко В.А. // Соматоневрологические синдромы. – М., 1986. – С. 47–54.  
 4. МКБ-10/ICD10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клиническое описание и указания по диагностике / Под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. – СПб.: Оверлайд, 1994. – 297 с.  
 5. Акимов Г.А., Одинак М.М. Дифференциальная диагностика нервных болезней: Рук. для врачей. – СПб.: Гиппократ, 2001. – 677 с.  
 6. Новосельцев В.Н. Гомеостаз на различных уровнях организации биосистем. – Новосибирск: Наука, 1991. – С. 26.  
 7. Заболевания вегетативной нервной системы: Рук-во для врачей / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицина, 1991.  
 8. Огарков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. – Т. 7. Диагностика болезней сердца и сосудов. – М.: Мед. литература, 2003.  
 9. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003.  
 10. Хорсун А.Т. Особенности перебігу ішемічної хвороби серця у хворих після стентування коронарних артерій: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. – 2008. – 21 с.  
 11. Подольский В.В. Репродуктивне здоров'я жінок – важлива проблема сучасності // Здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 100–104.  
 12. Гойда Н.Г. Аналіз стану здоров'я жінок та дітей в Україні / Н.Г. Гойда. // Мистецтво лікування. – 2005. – № 10 (26). – С. 12–15.  
 13. Антипкін Ю.Г. Репродуктивне здоров'я жінок як важлива складова покращання демографічної ситуації в Україні / Ю.Г. Антипкін // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 476–485.  
 14. Камінський В.В., Маркін Л.Б. и др. Збереження репродуктивного здоров'я жінки – основа формування здорової нації // Здоров'я України. – 2008. – № 9. – С. 58–59.

Статья поступила в редакцию 10.06.2015

# Гінекологічна захворюваність у жінок із ожирінням і метаболічним синдромом

О.А. Диндар, В.О. Бенюк

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

У статті показано частоту та структуру гінекологічних захворювань, характер порушень менструальної функції у жінок із метаболічним синдромом залежно від форми і ступеня ожиріння. Установлено, що в жінок репродуктивного віку в анамнезі має місце висока частота гінекологічної захворюваності, особливо порушення менструального циклу. **Ключові слова:** ожиріння, метаболічний синдром, порушення менструального циклу, гінекологічна захворюваність.

У теперішній час в умовах несприятливої демографічної ситуації, що склалась у нашій країні, на тлі постійно зростаючих стресогенних і техногенних навантажень на організм дівчат-підлітків і жінок репродуктивного віку, все більшого значення набувають екстрагенітальні захворювання, що негативно впливають на реалізацію репродуктивної функції. Дослідники всіх галузей медицини все частіше звертають увагу на вивчення проблеми метаболічного синдрому (МС) як однієї зі складових соціально значущих патологічних станів, що був названий пандемією XXI століття [1]. Хронічний стрес і вплив екологічних чинників на тлі МС і ожиріння призводить до погіршення роботи механізмів адаптації, порушень у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковому комплексі, що маніфестується симптомами дисгормональних розладів репродуктивної системи [2].

Поширеність МС у жінок репродуктивного віку складає від 6% до 35%, приблизно 30–35% у структурі порушень репродуктивної функції і до 70% серед пацієнток із рецидивними гіперпластичними процесами ендометрія, частота ранніх втрат вагітності у даного контингенту жінок сягає 35% [3, 4]. Сполучення інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії, порушення ліпідного і пуринового обміну негативно впливають на стан як загального, так і репродуктивного здоров'я жінок [5]. Дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи, яка притаманна патогенезу МС, призводить до неадекватного дозрівання фолікула, порушень у секретії фолікулостимуляційного гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), порушень рецепції прогестерону, дефекту ферментних систем жовтого тіла із подальшим формуванням прогестерон-дефіцитного статусу. Гіперандрогенія – зміна секретії і метаболізму андрогенів, також посідає значне місце серед гормональних порушень, характерних для МС. Припускають, що захворювання починається з адренархе, коли відбувається стимуляція кори надниркових залоз із подальшим збільшенням секретії андрогенів. Наслідком цього є утворення естрогенів у жировій тканині і шкірі. Підвищений рівень естрогенів порушує співвідношення ЛГ/ФСГ, що стимулює яєчники до секретії андрогенів. У зв'язку з чим характерною ознакою для жінок із МС є вторинне порушення менструального циклу на тлі збільшення маси тіла. Щонайменше 21–33% жінок страждають від порушень менструального циклу, що проявляються як дисменорея, аномальні маткові кровотечі (АМК), недостатність лютеїнової фази (НЛФ), ановуляція, безпліддя, внутрішньоматкова патологія, а також циклозалежні масталгії та доброякісні дисплазії грудних залоз (ДДГЗ) [6–8].

Таким чином, вивчення особливостей клінічних проявів,

діагностики і патогенезу порушень репродуктивного здоров'я при МС і асоційованих із ним захворювань є важливим аспектом, що визначатиме їхній прогноз і профілактику.

**Мета дослідження:** визначити частоту та структуру гінекологічної захворюваності, а також характер порушень менструальної функції у жінок із МС залежно від форми і ступеня ожиріння.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами проведено профогляд 2284 жінок репродуктивного віку (від 18 до 44 років). Встановлено, що частота ожиріння в популяції складає 30,1%, а частота МС серед жінок із ожирінням – 39,4%, що співпадає з даними літератури [3,10]. Серед жінок із МС нейроендокринна форма ожиріння (НЕО) відзначена у 62,6%, а аліментарно-конституціональне ожиріння (АКО) – у 37,4%.

Основну групу склали 179 жінок із МС і ожирінням. У першу підгрупу увійшли 112 жінок (середній вік  $31,8 \pm 0,5$  року), ожиріння і порушення менструальної функції у яких формувалися після патологічних пологів, а розвитку захворювання передували період регулярних менструацій (НЕО). 67 жінок (середній вік  $24,9 \pm 0,6$  року), що мали ожиріння з дитинства або з пубертатного періоду (АКО), увійшли в другу основну підгрупу. Контрольну групу склали 53 соматично здорові жінки.

Критеріями виявлення компонентів МС слугували: ожиріння – ІМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>; артеріальна гіпертензія – артеріальний тиск систолічний  $>140$  мм рт.ст. і/або артеріальний тиск діастолічний  $>90$  мм рт.ст.; гіпер-, дисліпідемія – рівень у сироватці крові тригліцеридів  $>2,0$  ммоль/л; загального холестерину  $>5$  ммоль/л; ліпопротеїдів низької щільності  $>55$  ммоль/л і ліпопротеїдів високої щільності  $<1$  ммоль/л; інсулінорезистентність – показник індексу Саго  $<0,33$ .

Усі пацієнтки із МС спостерігались разом з лікарем-ендокринологом.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі спадкового анамнезу виявлено, що сімейну схильність до ожиріння за материнським морфотипом мали 63 (56,3%) жінки із НЕО і 44 (65,7%) – з АКО, причому у 36 (81,8%) жінок з АКО надлишкова маса тіла мала місце ще до закінчення статевого дозрівання, а 32 (47,8%) жінки даної підгрупи при народженні мали масу більшу за 4000,0 г. Результати опитування жінок із МС свідчать, що у 64 (57,1%) пацієнток із НЕО вік батьків коливався від 35 до 45 років і старше. Жінки, народжені від батьків у віці до 35 років, склали 42,9%. Таким чином, простежується тенденція народження дівчаток, які сформували групу з НЕО в репродуктивний період, від матерів, що народили їх у пізньому репродуктивному віці. У жінок із АКО віковий ценз матерів мав реципрокную тенденцію, а саме, переважна більшість дівчаток (68,7%) народились від батьків віком від 25 до 36 років.

Формування надлишкової маси тіла у жінок із НЕО спостерігалось у післяпологовий період залежно від кількості пологів: після перших пологів ознаки надлишкової маси тіла мали 5,4%

Таблиця 1

Гінекологічна захворюваність жінок із МС і ожирінням, n (%)

Нозологічні форми захворювання	НЕО, n=112	АКО, n=67	Контрольна група, n=53
Хронічний сальпінгіт, оофорит	44 (39,3) *	24 (35,8) *	14 (26,4)
Цервіцит	16 (14,3) *	10 (14,9) *	6 (11,3)
Патологія шийки матки	12 (10,7)	5 (7,5)	4 (7,5)
Кольпіт	29 (25,9) *	15 (22,4) *	6 (11,3)
Гіперпластичні процеси ендометрія	25 (22,3) *	13 (19,4) *	5 (9,4)
Лейоміома матки	17 (15,2)**	11 (16,4) **	2 (3,8)
Кісти яєчників	4 (3,6) *	4 (6,0) **	1 (1,9)
Порушення менструального циклу	69 (61,6)**	62 (92,5)**	3 (5,7)
Мастопатія	9 (8,0) **	4 (6,0) **	1 (1,9)
Безпліддя I	4 (3,6)	13 (19,4) **	2 (3,8)
Безпліддя II	19 (16,7) **	11 (16,4) **	1 (1,9)

Примітка: достовірна різниця відносно контрольної групи, p<0,05 \*; p<0,001\*\*.

Таблиця 2

Гінекологічна захворюваність серед пацієнок із МС і НЕО, n (%)

Нозологічні форми захворювання	I ступінь ожиріння, n=50	II ступінь ожиріння, n=37	III ступінь ожиріння, n=25
Хронічний сальпінгіт, оофорит	20 (40,0)	13 (35,1)	11 (44,0)
Цервіцит	7 (14,0)	4 (10,8)	5 (20,0) *
Патологія шийки матки	6 (12,0)	4 (10,8)	2 (8,0)
Кольпіт	10 (20,0)	11 (29,7)	8 (32,0) *
Гіперпластичні процеси ендометрія	9 (18,0)	9 (24,3)	7 (28,0) *
Лейоміома матки	6 (12,0)	6 (16,2)	5 (20,0) *
Кісти яєчників	1 (2,0)	1 (2,7)	2 (8,0) *
Порушення менструального циклу	19 (38,0)	26 (70,3)*	24 (96,0)*
Мастопатія	4 (8,0)	3 (8,1)	2 (8,0)
Безпліддя I	1 (2,0)	1 (2,7)	2 (8,0) *
Безпліддя II	4 (8,0)	5 (13,5)	10 (40,0) *

Примітка: достовірна різниця відносно групи із I ступенем НЕО, p<0,05 \*.

жінок, других-третьох – 47,3%, четвертих-п'ятих – 29,5%, після шостих пологів – 17,8%. Частота формування ожиріння після перших пологів у жінок із МС і НЕО незначна, однак після других пологів показник феномену ожиріння збільшився у 6 разів і досяг піку частоти після третьох пологів. У подальшому відзначено зменшення цього показника у даного контингенту жінок. У пацієнок із МС і АКО мало місце зменшення показника числа пологів при даній патології, і чітко простежується інволюція фертильності в активному та пізньому репродуктивному віці.

Загальна гінекологічна захворюваність у жінок із МС і ожирінням характеризувалась збільшенням частоти запальних процесів і тенденцією до розвитку пухлинних захворювань (табл. 1).

При цьому частота проявів сальпінгіту і оофориту у жінок із МС на тлі НЕО і АКО практично ідентична, але майже в 1,5 разу перевищує показники контрольної групи. Так, частота сальпінгіту і оофориту при НЕО зростає залежно від ступеня ожиріння, а при АКО – знижується майже в 2 рази при III ступені ожиріння порівняно з I і II ступенем, наближаючись до показників контрольної групи (p>0,05) (табл. 2, 3). Майже аналогічна тенденція зберігається і при цервіциті. У жінок із НЕО частота зустрічальності кольпітів зростає в 1,7 разу залежно від ступеня ожиріння, при АКО не залежить від його ступеня, але вдвічі перевищує показник контрольної групи (p<0,05).

Патологічні стани шийки матки зареєстровані у 10,7% жінок

із МС і НЕО та у 7,4% – із МС і АКО, показники не відрізнялись від групи контролю (p>0,05). Лейоміома матки частіше діагностована при НЕО III ступеня (20,0%), з позитивним вектором зростання частоти захворювання у міру прогресування ожиріння, в той час як при АКО III ступеня вона зареєстрована у 11,1% випадків, маючи реципрокний характер залежно від ступеня ожиріння. Кількість жінок із кістами яєчників збільшилась в 1,9 і 3,1 разу відповідно до форми ожиріння (НЕО і АКО), а також прямо пропорційно зростала в обох основних підгрупах спостереження залежно від ступеня важкості ожиріння і достовірно відрізнялась від показників у жінок контрольної групи (p<0,05).

Первинне безпліддя у жінок із МС і АКО зустрічалось у 5 разів частіше, ніж при НЕО. Ці дані підтверджують достатню маніфестацію гіпо- і диспластичних станів у репродуктивній системі даного контингенту жінок. Частота вторинного безпліддя в обох основних підгрупах спостереження характеризувалась високими значеннями по відношенню до контрольної групи пацієнок. Так, в першій основній підгрупі вона складала 16,9% і прямо пропорційно залежала від ступеня ожиріння: при III ступені НЕО вторинне безпліддя зустрічалось у 5 разів частіше, ніж при I ступені (p<0,05). У другій основній підгрупі спостереження на вторинне безпліддя страждали 11 (16,4%) жінок і їхня кількість не залежала від ступеня ожиріння.

Нами визначена пряма кореляційна залежність між ступенем ожиріння і гіперпластичними станами ендометрія, що діа-

Гінекологічна захворюваність серед пацієнток із МС і АКО, n (%)

Нозологічні форми захворювання	I ступінь ожиріння, n=27	II ступінь ожиріння, n=22	III ступінь ожиріння, n=18
Хронічний сальпінгіт, оофорит	11 (40,7)	9 (40,9)	4 (22,2) *
Цервіцит	5 (18,5)	3 (13,6)	2 (11,1) *
Патологія шийки матки	2 (7,4)	1 (4,5)	2 (11,1)
Кольпіт	6 (22,2)	5 (22,7)	4 (22,2)
Гіперпластичні процеси ендометрія	6 (22,2)	4 (18,1)	3 (16,7)
Лейоміома матки	5 (18,5)	4 (18,1)	2 (11,1) *
Кісти яєчників	1 (3,7)	1 (4,5)	2 (11,1) *
Порушення менструального циклу	23 (85,2)	21 (95,5)*	18 (100,0)*
Мастопатія	1 (3,7)	1 (4,5)	2 (11,1) *
Безпліддя I	3 (11,1)	4 (18,1)	6 (33,3) *
Безпліддя II	4 (14,8)	4 (18,1)	3 (16,7)

Примітка: достовірна різниця відносно групи із I ступенем АКО,  $p < 0,05^*$ .

Таблиця 4

Порушення менструального циклу при МС і ожирінні, n (%)

Порушення менструального циклу	НЕО, n=112	АКО, n=67	Контрольна група, n=53
Ановуляторні менструальні цикли	48 (42,8)**	42 (62,7)**	3 (5,7)
ДМК	14 (12,5)*	16 (23,8) **	1 (1,9)
Олігоменорея	26 (23,2)*	22 (32,8) **	-
Гіпоменструальний синдром	19 (16,9)*	14 (20,8)**	1 (1,9)
Аменорея I	-	4 (6,0)*	-
Аменорея II	5 (4,5)	7 (10,4)**	-
НЛФ	24 (21,4) *	15 (22,4)*	3 (5,7)

Примітка: достовірна різниця відносно контрольної групи,  $p < 0,05^*$ ;  $p < 0,001^{**}$ .

гносовані при I ступені ожиріння у 9 (18,0%), при II – у 9 (24,3%) і III – у 7 (28,0%) жінок. У пацієнток із МС і АКО гіперпластичні стани ендометрія виявлені у 13 (19,4%) і майже не залежали від ступеня ожиріння. У той самий час, внутрішньоматкова патологія у жінок із МС залежно від форми ожиріння зустрічалась у 2,4 і 2,1 разу частіше, ніж у контрольній групі.

Як свідчать проведені дослідження, мастопатія у I основній підгрупі спостереження мала місце у 9 (8,0%) жінок та у 4 (6,0%) – із II основної підгрупи, що перевищило показник контрольної групи у 4 і 3 рази відповідно. При МС і НЕО прояви даної патології не залежали від ступеня ожиріння, а при АКО III ступеня у 3 рази перевищили показники жінок із I ступенем ожиріння.

Найчастіше серед жінок із ожирінням і МС зустрічались порушення менструального циклу – у 61,6 % пацієнток із МС і НЕО та у 92,5% – із МС і АКО, маючи пряму кореляційну залежність від ступеня ожиріння. Тому на особливу увагу заслуговує аналіз характеру порушень менструального циклу у даного контингенту жінок.

Серед порушень менструального циклу на момент обстеження (табл. 4) превалювала олігоменорея у жінок другої основної підгрупи спостереження (32,8%) порівняно з першою підгрупою (23,2%). Дисфункціональні маткові кровотечі (ДМК) відзначені у 12,5% пацієнток із МС і НЕО і у 23,8% – із МС і АКО, гіпоменструальний синдром – у 16,9% і 20,8%, відповідно до основних підгруп спостереження. Дані порушення менструального циклу відрізнялись від параметрів жінок контрольної групи, причому з різним ступенем достовірності ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ).

Обстеження хворих із МС показало, що на частоту гіпоменструального синдрому суттєвий вплив має ступінь ожиріння. Так, при I ступені ожиріння гіпоменструальний

синдром був відзначений в групі НЕО у 16,0%, АКО – 23,8%, а при III ступені – у 32,0% і 45,4% жінок. Глибину порушень менструальної функції відображає розвиток аменореї. У хворих із МС і АКО аменорея мала місце у 11 (16,4%) пацієнток (первинна – у 4 (6,0%), вторинна – у 7 (10,4%)), в групі НЕО спостерігалось 5 пацієнток із вторинною аменореєю, що складало 4,5%. У контрольній групі жінок із аменореєю не було.

За тестами функціональної діагностики, що проводили протягом 3 циклів, і секретії гормонів ановуляторні менструальні цикли виявлені у 42,8% пацієнток із НЕО і у 62,6% – АКО, в контрольній групі вони діагностовані у 5,3% жінок ( $p < 0,001$ ). Недостатність лютеїнової фази менструального циклу однаково часто зустрічалась у жінок основних підгруп і не залежала від форми ожиріння: в групі НЕО – 21,4%, АКО – 22,4%, в контрольній групі – 5,7%, ( $p < 0,05$ ). Висока частота зазначених патологічних проявів у жінок із ожирінням і МС може свідчити про тісний зв'язок між метаболічними змінами, що властиві патогенезу МС, та розвитком дисгормональних змін у жіночій репродуктивній системі.

## ВИСНОВКИ

1. Гінекологічна захворюваність у жінок із МС характеризується збільшенням частоти порушень менструального циклу у 61,6 % пацієнток із НЕО та у 92,5% – із АКО, запальних захворювань у 79,5% – при НЕО і 73,1% – при АКО і пухлинних захворювань статевих органів – у 23,2% і 23,9%, відповідно до форми ожиріння, що вплинуло негативно на їхню репродуктивну функцію.

2. У жінок із МС і АКО ановуляторні менструальні цикли спостерігались у 1,5 разу, ДМК – в 1,9 разу, олігоменорея – в 1,4 разу, аменорея в 2,3 разу частіше, ніж при МС і НЕО.



**Гинекологическая заболеваемость у женщин с ожирением и метаболическим синдромом**  
**Е.А. Дындарь, В.А. Бениук**

**Gynaecological morbidity of women with obesity and metabolic syndrome**  
**O. Dyndar, V. Benyuk**

В статье определена частота и структура гинекологических заболеваний, характер нарушений менструальной функции у женщин с метаболическим синдромом в зависимости от формы и степени ожирения. Установлено, что в репродуктивном возрасте имеет место высокая частота гинекологической заболеваемости, особенно нарушений менструального цикла.

**Ключевые слова:** ожирение, метаболический синдром, нарушения менструального цикла, гинекологическая заболеваемость.

In the article the frequency and structure of gynaecological diseases, and features of violations of menstrual function for women with metabolic syndrome depending on a form and degree of obesity. It is set that high-frequency of violations of menstrual cycle and gynaecological morbidity takes place in genesial anamnesis of this contingent of women.

**Key words:** obesity, metabolic syndrome, violations of menstrual cycle, gynaecological morbidity.

**Сведения об авторах**

**Дындарь Елена Анатольевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василя Кучера, 7. E-mail: dyndar@ukr.net

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

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Звягинцева Т.Д. Механизмы развития, принципы диагностики и современные методы лечения метаболического синдрома // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 414. – С. 20–23.  
2. Кузин А.И., Ленгин Ю.А. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты. – Челябинск.: Издательство «ЗАО» Челябинская Межрайонная типография». – 2009.  
3. Чайка В.К., Богослав Ю.П. Ожирение и репродуктивное здоровье. – Донецк: ЧП «Лавис», 2011. – 119 с.  
4. Бениук В.О. Сучасні аспекти безпечного материнства /В.О. Бениук// Медичинські аспекти здоров'я жінки. – 2006. – № 1. – С. 9–10.  
5. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Шевчук Т.В. Современный менедж-

мент аномальных маточных кровотечений // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 4 (12). – С. 18–28.  
6. Демина Т.Н., Гошкодеря И.Ю. Недостаточность лютеиновой фазы: новые подходы к решению старых проблем // Здоровье женщины. – 2004. – № 4 (20). – С. 63–69.  
7. Берштейн Л.М., Коваленко И.Г. / Метаболически здоровые лица с ожирением и метаболические признаки ожирения у лиц с нормальной массой тела // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 3. – С. 47–51.  
8. Бенца Т.М., Фогель Е.А. Современные методы диагностики метаболического синдрома // Практическая ангиология. Издательский дом «Здоровье Украины», 2013. – С. 184.

Статья поступила в редакцию 01.07.2015

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

**НЕВРОПАТОЛОГИ АКТИВНО ВЫСТУПАЮТ ЗА ВНЕДРЕНИЕ НОВОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛЬТОВ**

Американские Ассоциации кардиологов и невропатологов обнародовали новые рекомендации по лечению ишемических инсультов, в которые включен и метод ревааскуляризации с помощью специального стента. Ученые отмечают высокую эффективность этого метода.

До последнего времени на протяжении нескольких десятилетий "золотым стандартом" лечения ишемического инсульта являлось введение специального препарата, который называется тканевый активатор плазминогена (tPA). Такое лекарство способствует растворению тромба и восстановлению кровотока.

Но на днях впервые за, как минимум, 20 лет в официальных рекомендациях, адресованных невропатологам США, упомянут и альтернативный метод лечения обширных

ишемических инсультов с помощью стента, обеспечивающего ревааскуляризацию головного мозга.

Преимущества этого метода особенно проявляются в тех случаях, когда тромб, блокировавший артерию головного мозга, является крупным и практически не растворяется с помощью тканевого активатора плазминогена. Кроме этого, "терапевтическое окно" применения стента больше по сравнению с лекарственной терапией tPA - 6 часов после появления первых симптомов инсульта против максимум 4,5 часов.

При этом больному, которому будут удалять тромб с помощью стента, все равно предварительно следует ввести активатор плазминогена.

Авторы рекомендаций ученые из двух врачебных Ассоциаций США -

кардиологов и невропатологов (American Heart Association и American Stroke Association) решили включить этот метод в новую редакцию рекомендаций после того как ознакомились с результатами 6 исследований, посвященных изучению эффективности этого метода.

При ревааскуляризации головного мозга после инсульта с помощью стента врач под визуальным контролем с помощью рентгеновского аппарата или компьютерного томографа вводит стент в заблокированную артерию и затем проводит стент в сложном состоянии через тромб.

После этого стент распрямляется и "всасывает" тромб благодаря созданию отрицательного давления в присоединенном к нему катетере.

[www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)

# Запальні захворювання органів малого таза у сексуально активних дівчат-підлітків як причина порушення репродуктивної функції у жінок фертильного віку

О.В. Ромащенко, Л.Ф. Яковенко, Н.О. Мироненко

ГУ «Институт урологии НАМН Украины»

У статті наведена оцінка факторів, що зумовлюють розвиток спектра запальних захворювань органів малого таза у юних жінок, і можливих механізмів формування порушень репродуктивного здоров'я у фертильному віці.

**Ключові слова:** юні жінки, запальні захворювання органів малого таза, репродуктивне здоров'я.

Лібералізація статевих стосунків серед підлітків при низькому рівні сексуальної культури стала головною причиною «мовчазної епідемії» захворювань, що поширюються статевим шляхом (ЗПСШ), серед молоді з песимістичним прогнозом репродуктивних перспектив [1]. Водночас, ризики, що спричиняють формування порушень репродуктивного здоров'я сім'ї, починаючи з юного віку, в умовах сьогодення потребують ретельного аналізу і вдосконалення підходів щодо їхнього усунення [2].

Уже традиційно прийнятним стало визначення «юні жінки», яким називають дівчат, що передчасно (до 18 років) розпочинають статеве життя [3]. Саме серед сексуально активних дівчат-підлітків, особливо з раннім дебютом статевих стосунків прослідковано високу ймовірність формування запальних захворювань органів малого таза, частота яких зростає за умови чисельних статевих партнерів, ігнорування методів контрацепції та захисту від інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), а також проживання в регіоні з підвищеною поширеністю трансмісивних захворювань [4].

Вік жінки (чим менше, тим більший ризик), шлюбний статус, чисельність статевих партнерів значною мірою визначають імовірність розвитку ЗПСШ. Доведено, що чисельні статеві партнери збільшують ризик захворювання на гострий сальпінгіт в 5 разів [5].

При детальному вивченні соціальних передумов розвитку запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) встановлено, що в весняно-літній період зростає їхня частота серед юних жінок. Це пояснюється тим, що саме в цей період підвищується активність спілкування молодих людей, частота випадкових статевих контактів з численними статевими партнерами. Відповідно, серед сексуально активних підлітків ЗЗОМТ виявляють в 3–4 рази частіше, ніж серед пацієнток віком від 25 до 29 років [6].

Саме юних жінок з раннім досвідом статевих стосунків залучають до групи пацієнток з високим ризиком формування трубного та перитонеального безпліддя, позаматкової вагітності, невиношування вагітності, в результаті перенесених ЗЗОМТ [7].

ЗЗОМТ – термін, який використовують в усіх випадках, коли мають на увазі потрапляння інфекції в верхні відділи статевих органів (ендометрит, сальпінгіт, оофорит, міометрит, параметрит, перитоніт). Останнім часом традиційно використовують термін «сальпінгіт», враховуючи що за умови

розвитку ЗЗОМТ завжди пошкоджуються маткові труби і, як правило, з моменту початку статевих стосунків – з обох боків.

Уперше Palmer, Mintz та гістолог De Vruh описали гістологічні аспекти ураження запаленням маткових труб з характерним патоморфозом відповідно до етіологічного чинника (або чинників) захворювання саме за умови початку статевого життя і, тим самим, розвіяли «міф» про можливість виникнення запальних захворювань статевих органів на спровокованому преморбідному тлі, при переохолодженні тощо [8].

Мікробним агентам чи, скоріше, їхнім різноманітним асоціаціям належить провідна роль у виникненні ЗЗОМТ.

Як свідчать результати спостережень, серед етіологічних факторів запальних захворювань статевих органів, в тому числі у юних жінок, переважають хламідії, молікути, кишкова паличка, стрептококи, ентерококи, L-форми бактерій, які спричиняють виникнення значних анатомо-функціональних змін з боку маткових труб, парієтальної очеревини [9].

Спектр виявлених чинників залежить від того, через який час від початку захворювання проводять дослідження. Так, *N. gonorrhoeae* виявляють у перші 24–48 год з моменту інфікування і лише в 20,0% може бути в монокультурі, в 80,0% спостерігається в поєднанні з *S. trachomatis*, аеробами та анаеробами [10].

При обстеженні 188 юних жінок до 18 років із гострим запаленням органів малого таза при вивченні виділень із каналу шийки матки та рідини з прямокишково-маткової заглибини (дугласового простору) у 7,9% випадків було визначено гонорейну природу захворювання [11].

*N. gonorrhoeae* та *S. trachomatis* – основні чинники, що спричиняють виникнення запального процесу з боку органів малого таза і супроводжуються значними анатомічними та функціональними змінами з боку репродуктивних органів, виявляють в 25,0–40,0% випадків і не завжди своєчасно діагностують [12].

*S. trachomatis* – внутрішньоклітинний патогенний мікроорганізм, що поширюється статевим шляхом. Частота хламідійного сальпінгіту в різних регіонах світу неоднозначна (в Швеції – 26% серед сексуально активних підлітків, у Франції – 32%, в США – 34,3%) [13].

Істинну частоту хламідійної інфекції (спостерігається у 20–40% сексуально активних юних жінок) в США встановлено при мікробіологічному дослідженні біоптатів маткових труб, отриманих під час лапароскопії [14].

У юних жінок із запаленням тазових органів при мікробіологічному вивченні зскрібків із каналу шийки матки хламідії виявляли в 39,0% випадків за відсутності ознак запального захворювання. Безпосередньо під час лапароскопії хламідії виявляли в біоптатах із тканин маткових труб у 20,0% юних жінок із гострим сальпінгітом.

Доведено, що лише в 50,0% випадків спостерігається збір виявлених мікроорганізмів в каналі шийки матки та безпосередньо у вогнищі пошкодження (маткових трубах) [15].

Роль мікоплазменної інфекції в розвитку запалення тазових органів у юних жінок потребує подальшого вивчення. Так, при дослідженні біоптатів маткових труб, отриманих під час хірургічного втручання у жінок віком 15–20 років із запаленням тазових органів мікоплазми було констатовано в 4,0–11,0%, а уреоплазми в 2,0–8,0% випадків. Експериментальні дослідження, які були проведені на мавпах, свідчать, що мікоплазмам властивий високий тропізм до параметрія, значно більший, ніж до тканин маткових труб [16]. Цим можна пояснити відносно низькі відсотки виявлення даного чинника безпосередньо в вогнищі ушкодження – в маткових трубах.

Залишається високою в етіологічній структурі ЗЗОМТ частота аеробної інфекції, в тому числі негемолітичного стрептокока, *Escherichia coli*, стрептокока групи В, а також анаеробної інфекції, *B. species* (48,0%), лептострептококів (24,0%), пептококів (38,0%) [17].

Інфекція в гінекології набуває особливих характеристик, визначених, певною мірою, анатомічними та фізіологічними особливостями статевих шляхів. Як відомо, верхні відділи статевих органів (матка, маткові труби) вкриті ніжним та вразливим епітелієм, який межує з септичною порожниною піхви, епітелій якої стійкий до інфекцій. Шийка матки – певний кордон між двома епітеліями (плоским та циліндричним).

Останнім часом з'явилось багато наукових робіт, що свідчать про чутливість локальної системи захисту піхви та слизової оболонки каналу шийки матки стосовно екзогенних мікроорганізмів («інтервентів»), що потрапляють до статевих шляхів. Епітеліальні клітини слизової оболонки піхви містять високомолекулярні структури, так звані Толл-подібні рецептори (TLR), спроможні «розпізнавати» специфічні мікроорганізми. Так, рецептор TLR2 в поєднанні з TLR1 або TLR6 розпізнають ліпопротеїни та пептидоглікани грампозитивних бактерій, а також молекулярні структури клітинної стінки дріжджів; рецептор TLR3 розпізнає дволанцюгову РНК вірусів; TLR4 – ліпополісахариди грамнегативних бактерій; TLR11 – уропатогени [18].

Зв'язування конкретного компонента оболонки мікроорганізмів і відповідного рецептора TLR ініціює активацію факторів транскрипції, котрі індукують транскрипцію генів, що кодують прозапальних цитокинів і хемокинів [19].

Також важливим компонентом уродженого імунного локального захисту є лейкоцитарні секреторні інгібітори протеаз (СЛІП). СЛІП, що продукуються епітеліальними клітинами слизової оболонки піхви та матки у жінок репродуктивного віку притаманна бактерицидна дія по відношенню до грампозитивних та грамнегативних бактерій. В чисельних дослідженнях зазначається, що для СЛІП характерна протекторна дія, спрямована на попередження проникнення вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) в чутливі клітини-мішені [20].

Епітеліальні клітини уrogenітального тракту можуть також продукувати пептиди, з притаманною для них спроможністю деактивувати широкий спектр бактерій, грибів та вірусів [21]: Антимікробним пептидам або, як ще прийнято їх називати, дефензином характерний катіонний заряд, що зв'язується з аніонно зарядженими молекулами на поверхні мікроорганізмів, руйнуючи їхню мембрану та спричиняючи їхній лізис. Навіть мікроорганізми, нечутливі до антибіотиків, залишаються вразливими щодо дії дефензинів. Було ідентифіковано вісім дефензинів і зазначено, що своєю активністю вони досягають з моменту статевої зрілості [22].

Отже в шийці матки, каналі шийки матки виробляється слиз, збагачений протеазами та бактерицидними ензимами, який виконує роль «захисного фільтра», в першу чергу, сто-

совно мікробів, які потрапляють у верхні відділи статевих органів безпосередньо із сперматозоїдами.

Ці бар'єри прохідні для деяких чинників, таких, як хламідії та гонококи, що потрапляють у верхні відділи статевих органів трансканалікулярно, а також через ендометрій, особливо активно, за умови проведення інструментальних втручань в порожнині матки [23].

Активність інфекційних збудників визначається переліком факторів: мікробіологічними характеристиками чинників запального захворювання, особливостями їхнього локального та генералізованого впливу, а також характером співвідношень («індивідуального сценарію» розвитку запальної реакції), що складаються в кожному випадку безпосередньо між макроорганізмом та інфекційним агентом [24].

Як відомо, хламідіям, гарднерелам властива стимулювальна дія на лімфоцитарні реакції, що спричиняє розвиток поступового фібринозу, склеротичної деструкції в тканинах маткових труб. Гонококи, особливо в поєднанні з трихомонадами, стимулюють розвиток грубих піогенних процесів, в першу чергу стосовно вразливих тканин прошарків маткових труб [25].

Для деяких бактерій (мікоплазм, гарднерел, банальних мікробів) співвідношення між організмом та інфекцією залежить від колонізації та кількості бактерій даного виду. Мікробіологічний антагонізм пояснює захисну роль флори піхви (паличкам Дедерлейна). Синергізм мікроорганізмів дозволяє деяким інфекційним агентам потенціювати вірулентність інших мікроорганізмів, яка з часом зростає (такими «умовними стимуляторами» можуть бути гарднерели та анаероби).

Виділяють такі основні механізми інфікування придатків матки за умови потрапляння патогенних та умовно-патогенних чинників у верхні відділи статевих органів, в тому числі у юних жінок.

Найбільш поширений механізм потрапляння мікробних чинників у верхні відділи статевих органів – трансканалікулярний (через канал шийки матки по поверхні ендометрія на маткові труби та яєчники) [26].

Схематично модель потрапляння інфекційного агента (агентів) у верхні відділи статевих органів було представлено J. Wasserheit:

- захворювання починається з інфікування каналу шийки матки (переважно *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* або асоціацією цих мікроорганізмів);

- спостерігається зростання диспропорції лактобацил та мікроорганізмів у вагіні, у каналі шийки матки в бік кількісної переваги останніх;

- відзначається витіснення природної флори вагіни, каналу шийки матки тотально та перевага паразитарної життєдіяльності мікроорганізмів з повним проявом ознак бактеріального вагінозу;

- фінал істинного цервікального патогенезу поширення інфекції характеризується численним зростанням мікроорганізмів-чинників до такої якісної межі, коли істинний збудник спроможний без перешкод потрапляти у верхні відділи статевих органів: ендометрій, маткові труби, яєчники. Поетапно пошкоджуються всі відділи генітального тракту, а з часом і парієтальна очеревина [27].

Серед юних жінок переважає механізм трансканалікулярного пошкодження статевих органів. На думку L. Westrom та співавторів це пояснюється тим, що у сексуально активних дівчат-підлітків існує певний дефіцит місцевих факторів імунологічного захисту від інфекції та більш широка зона циліндричного епітелію шийки матки, що сприяє колонізації *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* [28].

При вивченні фрагментів маткових труб, отриманих під час лапароскопії у жінок 16–18 років із запаленням органів ма-

лого таза бактеріальні культури були позитивними в 25,0%, в тому числі виявлено *Chlamydia trachomatis* (12,0%), *Bacteroides species* (5,0%), *Gardnerella vaginalis* (2,0%), *Neisseria gonorrhoeae* (3,0%), *Ureaplasma urealyticum* (1,0%) [29].

Результати проведених попередньо спостережень свідчать, що первинне пошкодження статевих органів *S. trachomatis* в юному віці переважно перебігає латентно і супроводжується переходом збудника в персистивну форму, може в такому стані перебувати роками, реактивуватися з часом за тих чи інших умов, супроводжуючись розвитком генералізованого запального захворювання зі спектром можливих репродуктивних ускладнень [30].

Більшість бактерій та вірусів потрапляють у верхні відділи статевих органів з допомогою сперматозоїдів, які виконують роль транспортного засобу.

Поширення бактерій та вірусів у верхні відділи статевих органів можливе також за рахунок здатності сперматозоїдів розріджувати слизову пробку шийки матки, а також у зв'язку з імуносупресивним впливом сім'яної рідини, яка вміщує численну кількість мікроорганізмів. Зазвичай у сім'яній рідині відзначено високу концентрацію простагландину E2, що є інгібітором інтерлейкіну-2. До того ж, сім'яна рідина пригнічує певною мірою продукцію інтерферону-гамма, основного індуктора активації макрофагів, а також стимулює синтез IL-10, протизапального цитокіну, з притаманною для нього пригнічувальною дією щодо клітинно-опосередкованого імунітету та відповідно супроводжується збільшенням ризиків ушкодження статевих органів чинниками, що передаються статевим шляхом [31].

Інший механізм потраплення мікроорганізмів у верхні відділи статевих органів зумовлено трихомонадами. Ураховуючи, що трихомонади відносять до класу джугитиків, вони потрапляють як в маткові труби, так і в черевну порожнину, з властивою для них легкістю. Вони майже не виділяються самостійно, а зустрічаються в різноманітних мікробних асоціаціях [32].

Крім зазначених вище шляхів потраплення інфекції у верхні відділи статевих органів, ймовірно артеріально поширення інфекції через систему регіональних чи магістральних судин, а також при безпосередньому контакті органів черевної порожнини, пошкоджених запаленням, із придатками матки. У таких випадках розвиток запалення з боку органів малого таза формується вторинно [33].

У кожному випадку, зокрема, можливе поширення запального процесу шляхом поєднання декількох механізмів, що і визначає специфіку клінічного розвитку захворювання.

Організм реагує серією захисних специфічних чи неспецифічних реакцій, до яких бактерії відповідають постійною адаптацією. Феномен «деградації» парієтальної очеревини та маткових труб, які при хронічному запаленні в кінцевому рахунку перетворюються на сактосальпінкси, – це і є свого роду відповідна реакція макроорганізму на втручання агресивного агента, в даному випадку бактерій, коли організм залишається один-на-один з чинником запального процесу – феномен «vis-a-vis» [34].

Так, наприклад, хламідіям притаманний «мовчазний» розвиток запалення з боку органів малого таза. У фундаментальних роботах доведено, що коли до культури *S. trachomatis* додати  $\gamma$ -інтерферон, бактерія, до складу якої входить триптофан, не може пройти стан від елементарного до ретикулярного тільця, закінчуючи свою репродукцію. Розвиток бактерій при цьому припиняється, однак вони персистують в клітинах в неактивному стані, підтримуючи антигенну реакцію, і особливо, участь фібрину в прогресуючому запальному процесі. Це і є приклад реакції, яка створює патологічний стан більший, ніж сама бактерія. *S. trachomatis* знову відтворює свою життєдіяльність під впливом триптофану [35].

У разі пошкодження статевих органів погіршеними бак-

теріями формується запальний процес з маніфестними клінічними ознаками (гіпертермічна реакція, погіршене пошкодження тканин), що ефективно нівелюється за умови своєчасного призначення адекватної антибактеріальної терапії.

Досить часто проведена із запізненням та неадекватна терапія щодо перекриття клітинних реакцій, особливо при хронічно-рецидивному перебігу запальних захворювань статевих органів, недостатньо ефективна. Така терапія спричинює персистенцію антигену в стані латентного перебігу запального захворювання, а в деяких випадках, після зникнення антигену, автосенсибілізацію.

До того ж, за умов агресивного впливу інфекційних чинників, можливо навіть мінімальної їхньої дії, спостерігається вазодилатація судин з боку органів малого таза та очеревини [36].

Тазова очеревина – тонка сполучна тканина – пронизана ретикулярними волокнами, деякі з них еластичні та колагенові, визначається як своєрідний «індикатор» ступеня запального процесу.

Прошарок капілярів тазової очеревини досить товстий і сприймається як «вікна» з поглибленнями всередині базальної мембрани. Гіперемія тазової очеревини є природною в період сексуальної зрілості, однак вона відсутня в пубертатному віці та з моменту досягнення менопаузи. Рівновага між ексудацією та реабсорбцією інтерстиціальної рідини контролюється стероїдами. При порушенні такої рівноваги спостерігається накопичення інтерперитонеальної рідини. Це спостерігається при затримці реабсорбції і відбувається за умови розвитку запального процесу, коли в інтерперитонеальній рідині накопичується фібрин. При цьому, цитологічне дослідження перитонеальної рідини має діагностичну цінність і дозволяє з високим ступенем достовірності визначити характер запальних змін: оцінюється щільність фібрину, якісні клітинні елементи, (лімфоцити, плазмоцити, макрофаги, клітини мезотелію) [37].

Виділяючи морфологічні характеристики пошкоджених запаленням маткових труб, слід зазначити, що хронічний сальпінгіт характеризується макроскопічним потовщенням їхніх стінок; склеюванням фімбрії та формуванням перитубарних сполук [38].

Була прийнята класифікація хронічних сальпінгітів, в якій враховувались морфологічні особливості пошкодження маткових труб та стадія запального процесу.

Так, при хронічних персистивних сальпінгітах, з притаманними епізодами загострення запального процесу, навіть за умов його латентного перебігу, з'являються перитубарні сполуки, які з часом оточують фімбрії, перешкоджаючи проходності труби, призводять до її повної обтурації.

Перитонеальна рідина, що з'являється та накопичується в прямокишково-матковій заглибині за таких умов, навіть у незначній кількості, вміщує полінуклеари, лімфоцити, плазмоцити, макрофаги та пластини клітин мезотелію. Це спостерігається навіть за умов латентного перебігу хронічного запального захворювання статевих органів [39].

Хронічний стабілізований сальпінгіт характеризується припиненням активності запального процесу під дією антибактеріальної терапії, супроводжується не тотальними, а локальними запальними змінами.

Хронічний склеро-атрофічний сальпінгіт характеризується тотальним склерозом стноми труби за відсутності інфільтрату і не має перспектив потенційного розвитку. При цьому, стінка труби потовщена, вміщує прогалини склерозованих колагенових волокон, серед яких місцями згруповані лімфоцити та залишки розгалужених м'язових волокон. Фімбрії маткових труб за таких умов втягнуті всередину та склерозовані, інколи атрофічні, обгорнуті склеротичними цупкими спайками. Перитонеальна рідина світла, вміщує



елементи запалення, лімфоцити та плазмоцити, незначну кількість гістоцитів, пластівки клітин мезотелію.

Хронічні ЗЗОМТ у юних жінок в умовах сьогодення застосовують на особливу увагу не лише з причини їхньої зростаючої частоти, а в першу чергу через спектр порушень репродуктивної функції [40].

Унаслідок перенесеного одного або декількох епізодів загострення сальпінгіту частота виникнення позаматкової вагітності в декілька разів більша серед юних жінок у порівнянні з пацієнтками репродуктивного віку з аналогічною патологією.

Частота виникнення безпліддя як результат перенесеного епізоду гострого сальпінгіту становить 6,0–60,0% і залежить від виду інфекції, що спричинює запальний процес, віку пацієнтки (ступінь ризику репродуктивних порушень серед юних жінок вище в декілька разів) [41].

Багаторічний клінічний досвід американських колег свідчить, що безпліддя як результат одноразового епізоду захворювання статевих органів виникає в 11,4% випадків, після двох – в 23,1%, а після численних випадків – в 54,3% [42].

Смертність при гострому сальпінгіті становить 0,29 на 100 000 жінок у віці від 15 до 40 років.

Успіхи у профілактиці та лікуванні ЗЗОМТ залежать від чутливості та досконалості методів діагностики, які необхідно використовувати не менше 3–4 разів при роботі з пацієнткою, – при виявленні чинника та з метою визначення ступеня ефективності проведеного лікування. Поєднане використання методів лабораторної діагностики урогенітальних інфекцій з клінічним обстеженням, в тому числі з кольпоскопією, дозволить своєчасно, на ранніх етапах розвитку захворювання, призначити адаптоване, етіологічно обґрунтоване лікування.

Необхідно врахувати асоційований характер пошкодження статевих органів, коли хламідії (які зустрічаються найбільш часто) виявляються в різноманітних мікробних угрупованнях, кожне з яких впливає на особливості перебігу та наслідки перенесеного запального процесу [43].

Лікування урогенітальних інфекцій, спричинених ПІСШ, пов'язані із значними труднощами. Це зумовлено тим, що представленим чинникам властивий не лише високий тропізм до

епітеліальних клітин вогнищ пошкодження, але й персистенція в мембранозахищених зонах епітелію [44]. Остання властивість сприяє безпечному перебуванню чинника в умовах дії терапії, особливо якщо вона короткотривала, і призводить до невдач у лікуванні. Це зумовлює необхідність використання не лише етіотропних, але й патогенетичних засобів лікування, враховуючи перехід захворювання в латентну форму розвитку. За таких умов на особливу увагу заслуговує терапія, спрямована на реабілітацію репродуктивної функції, проведення якої інколи ігнорується, і потребує вдосконалення оцінювання її ефективності.

Починаючи з другої половини минулого століття ВООЗ приділяє пильну увагу проблемі лібералізації сексуальної поведінки дівчат та підлітків і, в зв'язку з цим, визначенню шляхів щодо збереження репродуктивного здоров'я майбутніх поколінь (Доповідь «Здоров'я молоді – виклик спільноті» – Звіт технічної серії ВООЗ, № 731). Так, ВООЗ продовжує вдосконалювати відповідно до вимог сучасного суспільства Програму охорони здоров'я для юнацтва, головною стратегією якої визначено зміцнення знань молоді про здоров'я та проведення активних дій, спрямованих на його збереження [45].

Необхідно переглянути традиційні методичні підходи у вирішенні проблеми збереження репродуктивного здоров'я майбутньої жінки-матері. З огляду на зазначені вище моменти, слід наголосити, що своєчасно не діагностоване та непроліковане запалення органів малого таза, особливо без урахування всіх етіологічних та патогенетичних моментів, з часом призводить до невірних змін і різнобічних порушень репродуктивної функції жінки (виникнення безпліддя, позаматкової вагітності, інфікування плода під час пологів).

Таким чином, ЗЗОМТ серед юних жінок набули сучасних особливостей, які зумовлені не лише поліетіологічним характером пошкодження, а й клінічним перебігом та наслідками захворювання.

Розроблення нових методологічних підходів в діагностиці та лікуванні запальних процесів органів малого таза серед юних жінок з урахуванням сучасних особливостей етіології та патогенезу ЗЗОМТ сприятиме створенню системи заходів щодо збереження репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку.

**Воспалительные заболевания органов малого таза у сексуально активных девушек-подростков как причина нарушения репродуктивной функции у женщин фертильного возраста**  
**О.В. Ромащенко, Л.Ф. Яковенко, Н.А. Мироненко**

В статье приведена оценка факторов, обуславливающих развитие спектра воспалительных заболеваний органов малого таза у юных женщин, и возможных механизмов формирования нарушений репродуктивного здоровья в фертильном возрасте.

**Ключевые слова:** юные женщины, воспалительные заболевания органов малого таза, репродуктивное здоровье.

**Inflammatory diseases of organs of small pelvis in sexually active teenage girls as a reason for the disorder of reproductive function in women of fertile age**  
**O.V. Romashchenko, L.F. Yakovenko, N.A. Mironenko**

In the article factors conditioning the development of a list of inflammatory diseases of organs of small pelvis in young women and possible mechanisms of formation of reproductive health disorders in fertile age are evaluated.

**Key words:** young women, inflammatory diseases of organs of small pelvis, reproductive health.

**Сведения об авторах**

**Ромащенко Оксана Васильевна** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а; тел.: (050) 351-33-05

**Яковенко Людмила Федоровна** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а

**Мироненко Наталья Александровна** – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Devid Barlow. Sexually Transmitted Infections. – Oxford, 2010. – 135 p.
2. Ross J., Judlin P., Nilas L. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease // International Journal of STD and AIDS-2007. – Vol. 18. – P. 662–666.
3. Rome E.S. Pelvic inflammatory diseases in the adolescent // Curr. Opin. Pediatr. – Vol. 6, № 5. – 1994. – P. 62.
4. Reproductive Health Strategy. Geneva: Department of Reproductive Health and Research; 2004.
5. Center for Disease control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. MMWR Weekly issue. – 2010. – № 17. – 59 p.
6. Blake D.R., Duggan A., Quinn T., Zenilman J., Joffe A. Evaluation of vaginal infections in adolescent women: can it be done without a speculum? // Pediatrics. – Vol. 102, № 4. – 1998. – P. 938–944.
7. Rottingen J.A., Cameron D.W., Garnett G.P. A systemic review of epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much is really known? Sex Trans

- Dis. – 2001. – Vol. 28. – P. 579–597.
8. De Brux J., Palmer R. Nomenclature histologique des lésions inflammatoires tubaires – Oviducte et Fertilité-Masson Edit. Paris. – 1979. – P. 179–204.
9. WHO. Sexually transmitted and other reproductive tract infections. A guide to essential practice. Annex 3. Laboratory tests for STI. 2005.
10. Henry-Suchet J., L'infection urinaire est-elle une cause de stérilité tubaire // *Contr.Fertilité-Steril.* – 1985. – Vol. 13, № 1. – P. 312–314.
11. Henry-Suchet J., Sluzhinska A., Serfaty D. Screening for Chlamydia trachomatis in family planning centers (FPC): Which population? Cost/benefit study in several countries//*The European Journal Of Contraception and Reproductive Health Care.* – Vol. 1, № 2. – 1996. – P. 102.
12. Heinonen P.C., Miettinen A. Laparoscopic study of the microbiology and severity of acute pelvic inflammatory disease// *European Journal of Obstetrics, Gynecology, Reproductive Biology.* – Vol. 57, № 2. – 1994. – P. 85–89.
13. Washington A.E., Cates W., Wasserheit J. Preventing pelvic inflammatory disease: research direction in the 1990s// *Sex.Transm. Dis.* – Vol. 18. – 1991. – P. 46–64.
14. Russell M.W.Mestecky J.Tolerance and protection against infection in the genital tract // *Immunol. Invest.* – 2010. – Vol. 39. – P. 500–525.
15. Руденко А.В., Ромащенко О.В., Романенко А.М., Білоголовська В.В., Кузьменко А.Є. Роль інфекційних факторів у формуванні порушень репродуктивного здоров'я сім'ї // *ПАГ.* – 2003. – № 2.
16. Anagnrius B., Lore B, Jensen J. *Mycoplasma genitalium: prevalence, clinical significance, and transmission* // *Sexual Transmitted Infections.* – 2009. – Vol. 81. – P. 458–462.
17. Di Stefano L., Mascaretti G., Patacchiola F., Castellani Perrelli A., Moscarini M. // *Vulvo-cervico-vaginal inflammatory pathologies in childhood and adolescence. Our experience// Minerva Ginecologica.* – Vol. 46, № 9. – 1994. – P. 461–465.
18. Quayle A.J. The innate and early immune response to pathogen challenge in the female genital tract and the pivotal role of epithelial cells // *J. Reprod. Immunol.* – 2002. – Vol. 57. – P. 61–79.
19. Zhang D., Zhang G., Hayden M. et al. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria // *Science.* – 2004. – Vol. 303. – P. 1522–1526.
20. Janeway C.A., Medzhitov R. Innate immune recognition // *Ann Rev Immunol.* – 2002. – № 20. – P. 197–216.
21. Cole A., Ganz T. Human antimicrobial peptides: analysis and application // *Biotechniques.* – 2000. – № 29. – P. 822–831.
22. Hancock REW. Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials. *Lancet Infect Dis.* – 2001. – № 1. – P. 156–164.
23. Henry-Suchet J. L'infection en gynécologie. Edite par pil. – 1994. – 175 p.
24. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление // *М.: «Медицина», 1991. – 272 с.*
25. Ромащенко О.В. Запальні захворювання геніталій у дівчат та підлітків (етіологія, патогенез, прогнозування, лікування). Автореф. доктор. дис. – К., 2000. – 36 с.
26. Boudouris O., Henry-Suchet J., Utzman C. Les infections utero-annexielles chroniques non spécifiques// *Encyclopedie Medico-chirurgicale (Paris) 472 A-N7.* – 1989. – P. 10–19.
27. Wasserheit J.N. Pelvic inflammatory disease and infertility // *Md.Med.J.* – Vol. 36, № 7. – 1987. – P. 58–63.
28. Westrom L., Joesoef R., Reynolds G., Hagdu A., Thompson S.E. Pelvic inflammatory disease and fertility: a cohort of 1884 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopy // *Sex.Transm.Dis.* – Vol. 19. – 1992. – P. 185–192.
29. Heinonen P.C., Miettinen A. Laparoscopic study of the microbiology and severity of acute pelvic inflammatory disease// *European Journal of Obstetrics, Gynecology, Reproductive Biology.* – Vol. 57, № 2. – 1994. – P. 85–89.
30. Center for Disease control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Weekly issue-2010-Dec.* – 17–59 p.
31. Bezold G., Politch J., Kiviat N. et al. Prevalence of sexually transmissible pathogens in semen from asymptomatic male infertility patients with and without leukocytospermia // *Fertility and Sterility.* – 2007. – Vol. 87. – P. 1087–1097.
32. Fornà F., Gulmezoglu A.M. Interventions for treating trichomoniasis in women // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2003. – № 2: CD000218.
33. Hillis S.D., Wasserheit J.N. A key to the prevention of pelvic inflammatory disease // *The New England Journal of Medicine.* – Vol. 334, № 21. – 1996. – P. 1399–1401.
34. Henry-Suchet J. MST: Depistage et traitement precoces// *Contracept Fert.Sex.* – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 61–66.
35. Henry-Suchet J., Boudouris O., Askienazy M., De Brux. *Les salpingites chroniques-ISBN.* – Paris, 1992. – P. 93.
36. Wolner-Haussen P., Kiviat N.B., Holmes K.K. Atypical pelvic inflammatory disease: subacute, chronic, or subclinical upper genital tract infection in women. Holmes K.K., Mardh P-A., Sparling P.F., Wiesner P.S. Sexually transmitted diseases. 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill, 1990. – P. 615–620.
37. Aubriot F.X., Dubussion J.B., Henrion R. Les maladies transmissibles et la stérilité féminine// *Rev.franc.Gynecol. Obstetr.* – 1998. – Vol. 83, № 4. – P. 257–263.
38. Paavonen J., Teisala K., Heinonen P.K., Aine R., Laine S., Lehtinen M., Miettinen A., Punnonen R., Gronroos P. Microbiological and histopathological findings in acute pelvic inflammatory disease// *Brit.J.Obstetr. Gynaecol.* – Vol. 94, № 5. – 1987. – P. 454–460.
39. Sweet R.L. Pelvic inflammatory disease// *Update in Obst. and Gynecol.* – 1994. – 26 p.
40. Elmerstig E. et al. Why do young women continue to have sexual intercourse despite pain. *J.Adolesc Health.* – 2008. – Vol. 43. – P. 453–457.
41. Ledger W., Witkin S. Vulvovaginal infections. – MANSON PUBLISHING. – 2010–128 p.
42. Videla C., Carballal G., Kekikiam G., Juarez C., Gomez M.M., Filipo E., Garcia A. Chlamydia trachomatis and tubal obstruction sterility // *Medicina.* – Vol. 54, № 4. – 1994. – P. 6–12.
43. Lanjouw E., Ossewarde J.M., Stray A., Boag F. European guideline for the management of Chlamydia trachomatis // *Int J.STD AIDS-2010.* – Vol. 21. – P. 729–37.
44. Cook R.L. Systematic review: noninvasive testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae // *Ann Intern Med.* – 2005. – Vol. 142. – P. 914–925.
45. Стратегический подход ВООЗ к усилению мер, политик и программ в области сексуального и репродуктивного здоровья / ВООЗ. – Медінформ, 2008 – 12 с. (Бібліотека офіційних видань).

Статья поступила в редакцию 25.05.2015

# Корекція проявів гіперкоагуляції у жінок з повторними невдачами використання допоміжних репродуктивних технологій

С.І. Жук, В.М. Воробей-Вихівська, І.М. Атаманчук

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

У статті висвітлена проблема повторних невдач використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і порушень системи гемостазу як однієї з можливих її причин. Запропоновано метод медикаментозної корекції порушень системи гемостазу у жінок з невдалими спробами ДРТ та проявами гіперкоагуляції. Досліджено вплив такої корекції на результативність реалізації програм ДРТ у даної групи пацієнтів.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, гемостаз, гіперкоагуляція, бемітарин-натрій.

Протягом останніх десятиліть безпліддя стало однією з найактуальніших проблем медицини. Розширюється і спектр лікувальних методик, які здатні вирішити дану проблему. Сьогодні впевнено можна зазначити, що екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) увійшло до переліку рутинних методик лікування безпліддя. Сучасна медична наука та практична репродуктологія досягла значних успіхів і здатна забезпечити результативність циклів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на рівні 30–40%. Слід зазначити, що в Україні цей показник не відрізняється від загальносвітового.

Однак, незважаючи на значний прогрес у розумінні етіологічних і патогенетичних механізмів безпліддя, багато питань все ще залишаються нез'ясованими. Сьогодні відомі далеко не всі фактори, що визначають позитивний чи негативний результат циклу ДРТ. Пошук таких факторів є одним з найважливіших напрямів наукового пошуку в репродуктології.

Особливої актуальності це питання набуває у пар з повторними невдачами ДРТ неясного характеру. Кожен лікувальний цикл є вагомим психологічним тягарем для сім'ї. З огляду на істотну вартість методики, прагнення кожного лікаря-репродуктолога зводиться до отримання позитивного результату з першої спроби ЕКЗ. Тому забезпечення практичного лікаря інструментами пошуку та лікування можливих предикторів невдачі ДРТ є вкрай актуальним завданням.

Одним з можливих напрямків пошуку є фактори, що впливають на імплантацію та ранні етапи формування материнсько-ембріональних взаємозв'язків. Імовірно, запорукою успішної імплантації та трофіки ембріона можна вважати адекватний кровообіг у мікроциркуляторному руслі ендометрія. Тому в останні роки низку досліджень [2, 5] було присвячено вивченню ролі системи гемостазу на ранніх етапах вагітності. Ця тема до сьогодні є дискусійною, однак більшість авторів підтверджують етіологічну роль патології системи гемостазу, а саме тромбозу, при невиношуванні вагітності [2, 4, 5, 9, 11]. Ураховуючи, що підготовка ендометрія та імплантація є первинною ланкою формування фетоплацентарного комплексу, етіологічні фактори, що згубно впливають на ранні етапи вагітності, не можуть залишатися індиферентними для етапу імплантації плодового яйця. Тому пошук взаємозв'язків між патологією системи гемостазу та повторними невдачами ДРТ відкриває перспективу покращення результативності лікування у даної категорії пацієнтів.

Вплив системи гемостазу не обмежується прямою тромботичною дією у разі гіперкоагуляції у спіральних артеріях ендометрія.

В умовах гіпофібринолізу відбувається десинхронізація процесів фібринолізу та фібриноутворення, що призводить до появи дефектів імплантації бластоцисти і порушення інвазії трофобласта. Виявлено також механізм регуляції інвазії трофобласта через рецептори, що активуються протеазами (MAR1 і MAR2). Так, тромбін активує MAR1, посилюючи проліферацію трофобласта, а комплекс тканинного фактора, VII та X-активних факторів згортання крові активують MAR2, що пригнічує проліферацію трофобласта. Неповноцінна інвазія трофобласта у спіральні артерії спричиняє порушення плацентарної перфузії. Також встановлено, що компоненти системи гемостазу не тільки беруть участь у регуляції згортання крові, а й слугують медіаторами запалення [1–6].

Порушення системи гемостазу можуть бути як уродженими, так і набутими. Спадкові форми тромбозів зумовлені генетичними поліморфізмами генів протромбіну, фібриногену, V фактора згортання крові (Лейденська мутація), інгібітору активатора плазміногена 1 та тромбоцитарних рецепторів (інтегринів A2 та V3). Первинно ці поліморфізми вивчали у пацієнтів з епізодами тромбозу. Була доведена спадкова схильність носіїв поліморфних генів до тромботичних ускладнень [15, 16]. В акушерстві та гінекології спадкова тромбозоподібна розглядається як одна з причин звичного невиношування вагітності. До набутих форм тромбозів належить антифосфоліпідний синдром та тромбозоподібна, що виникає як складова інших захворювань.

Маніфестація тромбозів відбувається за наявності пускового фактора, яким може стати вагітність чи застосування гормональної терапії. Тому пацієнтки з невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі, що входять до групи ризику за схильністю до гіперкоагуляції, потребують профілактичних заходів уже після переносу ембріонів. Таким чином, логічною профілактикою гіперкоагуляції в програмах ДРТ є антитромботична терапія. З цією метою доцільно використовувати низькомолекулярні гепарини (НМГ). Ця група препаратів зарекомендувала себе як ефективний та безпечний засіб для лікування та профілактики тромбозів. У програмах ДРТ існує практика використання НМГ з метою профілактики тромботичних ускладнень при синдромі гіперстимуляції яєчників.

Однак на сьогодні існують лише поодинокі повідомлення про вплив терапії НМГ на результативність програм ДРТ [17]. Ці перші дослідження встановили їхню ефективність. Переважна більшість досліджень присвячена застосуванню НМГ для лікування звичного невиношування вагітності. Думки дослідників з цього питання розходяться. Так, існують повідомлення як про значний успіх такої терапії, так і про її безрезультативність [18–20]. Однак усі дослідження стосуються виключно невиношування вагітності неясного генезу.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності застосування НМГ у програмах ДРТ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 97 жінок, що проходили лікування безпліддя з допомогою ДРТ. У дослідження включали

Характеристика порівнюваних груп

Показник	Основна група	Група порівняння	Контрольна група
Кількість	33	32	32
Середній вік, роки	32,3±1,4	31,9±1,2	31,1±1,6
Середня маса тіла, кг	60,1±2,2	61,8±2,4	58,9±1,7
Середній зріст, см	156±3,2	158±3,7	157±2,9
Діагноз	Первинне трубно-перитонеальне безпліддя	Первинне трубно-перитонеальне безпліддя	Первинне трубно-перитонеальне безпліддя
Кількість невдалих спроб ЕКЗ в анамнезі	2 і більше	3 і більше	0
Призначена підтримка лютеїнової фази	Стандартна підтримка лютеїнової фази з додаванням НМГ	Стандартна підтримка лютеїнової фази	Стандартна підтримка лютеїнової фази

жінок із первинним безпліддям трубно-перитонеального генезу віком від 26 до 36 років. Основну групу склали 33 жінки з двома і більше безрезультатними спробами ЕКЗ в анамнезі. Жінкам основної групи до загальноприйнятої терапії в протоколі повторної ДРТ після переносу ембріонів додавали препарати, спрямовані на профілактику гіперкоагуляції. Даним пацієнткам щоденно вводили НМГ підшкірно з наступного дня після ембріотрансферу. До групи порівняння ввійшли 32 жінки з двома та більше безрезультатними спробами ЕКЗ та стандартною підтримкою лютеїнової фази. Контрольну групу склали 32 жінки, що проходили програму ЕКЗ вперше і також отримували стандартну підтримку лютеїнової фази.

Серед НМГ перевагу надали беміпарину натрію, який є НМГ, отриманим шляхом лужної деполімеризації і фракціонування комерційного нефракціонованого гепарину зі слизової оболонки кишечника свиней. Беміпарин є першим представником другої генерації НМГ. Беміпарин відрізняється від препаратів НМГ I покоління найкращими фармакологічними профілем: найнижчою молекулярною масою (3600 дальтон), найбільш тривалим періодом напіввиведення (5,3 год). Його антикоагулянтні властивості як гепарину ґрунтуються на наявності специфічної послідовності пентасахаридів, що мають високу афінність до антитромбіну й потенціюють його анти-Ха-факторну активність. Оскільки для інгібування тромбіну (анти-Па-факторна активність) потрібна мінімальна довжина ланцюга полісахаридів, що перевищує довжину ланцюгів беміпарину, цей препарат є НМГ із найвищим співвідношенням анти-Ха/анти-Па-факторної активності, що становить 8:1. Беміпарин натрію швидко всмоктується після підшкірної ін'єкції з біодоступністю 96%. Максимальна анти-Ха-факторна дія в плазмі при профілактичних дозах препарату, що дорівнюють 2500 МО й 3500 МО, досягається через 2–3 год після підшкірної ін'єкції беміпарину. Анти-Па-факторна активність при застосуванні наведених вище доз не визначається [8]. Пацієнтки основної групи отримували беміпарин натрій у дозі 0,2 щоденно шляхом підшкірного введення.

За середнім віком та антропометричними даними пацієнтки усіх трьох груп істотно не відрізнялися. Так, середній вік пацієнток основної групи склав 32,3±1,4 року, групи порівняння – 31,9±1,2 року та групи контролю – 31,1±1,6 року. Маса тіла пацієнток основної групи, груп порівняння та контрольної групи склала відповідно 60,1±2,2 кг, 61,8±2,4 кг та 58,9±1,7 кг. Середній зріст пацієнток основної групи становив 156±3,2 см, групи порівняння – 158±3,7 см та контрольної групи – 157±2,9 см (табл. 1).

Діагностику вагітності проводили з допомогою визначення рівня хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) в крові через 12 днів після ембріотрансферу та УЗД через 3 тиж після ембріотрансферу. Потім підраховували частоту настання вагітності у всіх трьох групах.

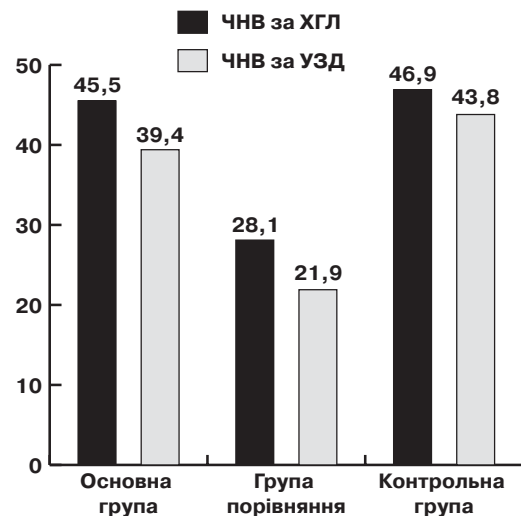
Таблиця 2

Результативність програм ДРТ у жінок усіх груп

Показник	Основна група		Група порівняння		Контрольна група	
	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число
Частота настання вагітності за рівнем ХГЛ	45,5	15	28,1	9	46,9	15
Частота настання вагітності за УЗД	39,4	13	21,9	7	43,8	14

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Позитивний результат аналізу на ХГЛ після програми ДРТ було зареєстровано у 15 (45,5%) жінок основної групи. У контрольній групі позитивний результат зареєстровано у такої самої кількості жінок (46,9%). Натомість, жінки групи порівняння отримали позитивний результат ХГЛ лише у 9 випадках (28,1%), що достовірно нижче, ніж в основній та контрольній групах. При першому УЗД через тиждень після аналізу крові на ХГЛ плодове яйце в матці візуалізувалось у 13 жінок основної та у 14 жінок контрольної групи (39,4% та 43,8% відповідно). У групі порівняння вагітність була підтверджена даними УЗД у 7 жінок (21,9%) (табл. 2, малюнок).



Частота настання вагітності (ЧНВ) за рівнем ХГЛ та УЗД



Таким чином, результативність програм ЕКЗ в основній та контрольній групах істотно не відрізнялася, в той час як в групі порівняння показник ЧНВ був достовірно нижчим як за рівнем ХГЛ, так і за УЗД ( $p < 0,05$ ).

### ВИСНОВКИ

1. Прояви гіперкоагуляції негативно впливають на результативність програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

### Коррекция проявлений гиперкоагуляции у женщин с повторными неудачами использования вспомогательных репродуктивных технологий С.И. Жук, В.Н. Воробей-Выховская, И.Н. Атаманчук

В статье освещена проблема повторных неудач вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и нарушений системы гемостаза как одной из возможных ее причин. Предложен метод медикаментозной коррекции нарушений системы гемостаза у женщин с неудачными попытками ВРТ и проявлениями гиперкоагуляции. Исследовано влияние такой коррекции на результативность реализации программ ВРТ у данной группы пациентов.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, гемостаз, гиперкоагуляция, бемипарин-натрий.

2. Виявлення груп ризику тромбофілії серед пацієнток, що проходять лікування з допомогою ДРТ, дозволяє вчасно і індивідуально призначати медикаментозну корекцію проявів гіперкоагуляції.

3. Призначення низькомолекулярних гепаринів (беміпарину натрію) в доповнення до традиційної терапії після переносу ембріонів забезпечує істотне підвищення результативності реалізації програм ДРТ у жінок з повторними невдачами переносу ембріонів та проявами гіперкоагуляції.

### Correction hypercoagulable manifestations in women with repeated setbacks use of assisted reproductive technologies S.I. Zhuk, V.N. Vorobey-Vyhovskaya, I.N. Atamanchuk

The title deals with repeated implantation failure and haemostatic disorders, as it's course. The method of correction of haemostatic disorders in women with repeated implantation failure and thrombophilia is offered. The effect of this correction on the effectiveness of assisted reproductive technologies (ART) programs in this group of patients is investigated.

**Key words:** assisted reproductive technologies, homeostasis, hypercoagulation, bempiparin-natrium.

### Сведения об авторах

**Жук Светлана Ивановна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Zhuksvitlana@ukr.net

**Воробей-Выховская Вера Николаевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: veravorobej@yandex.ru

**Атаманчук Ирина Николаевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: iatamanchuk@ukr.net

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты): Учебно-методическое пособие. – Д.: Лири ЛТД, 2008. – 416 с.
2. Макацария А., Шаховская Е. Профилактика повторных репродуктивных потерь при антифосфолипидном синдроме // Врач. – 2008. – № 10. – С. 89–91.
3. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2011. – 1056 с.
4. Матвеева Т.Е., Бицадзе В.О., Баймуррадова С.М., Аляутдин О.С., Патрушев Л.И., Макацария А.Д. Основные принципы ведения беременности у женщин с синдромом потери плода и тромбофилией в анамнезе // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 6. – С. 26–30.
5. Петрейков Е. Клиническая эффективность прегравидарной подготовки пациенток с синдромом потери плода и тромбофилией // Врач. – 2008. – № 1. – С. 6670.
6. Юзко О.М., Камінський В.В., Онищук О.Д., Альошина Г.М., Жилка Н.Я., Руденко Н.Г., Юзко Т.А. Допоміжні репродуктивні технології при лікуванні безпліддя в Україні// Жіночий лікар, № 2, 2008. – С. 6.
7. Юзко О.М., Руденко Н.Г. Стан та перспективи розвитку допоміжних репродуктивних технологій лікування безпліддя в Україні//електронний ресурс: <http://lv.bsmu.edu.ua/sanitarno-prosvitnic-ka-robota-kafedr-universitetu/statii-vistupna-teleba> – 28.07.2012.
8. Юзко О.М., Юзко Т.А. Подолання безпліддя за допомогою репродуктивних технологій // Медичні аспекти здоров'я жінки, №3 (20). – 2009.
9. Жук С.И., Чечуга С.Б. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения гипергомоцистеинемии у женщин с невынашиванием беременности // Жіночий лікар, 2008. – № 5. – С. 14.
10. Савельева Г.М., Клименко П.А., Карева Е.Н., Каплушева Л.М., Клименко М.П., Сукновалова М.В., Бехбудова Л.Х. Способ прогнозирования наступления беременности у пациенток, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения, в стандартном длинном протоколе //Лечащий врач – гинекология, № 3. – 2013.
11. Жук С.И., І.В. Ус, Атаманчук І.М. Тромбофілії та невиношування вагітності: сучасне бачення проблеми //Здоров'я України – тематичний номер, грудень 2012 р. – С. 28.
12. Sohrabvand F, Jafari M, Shariat M, Haghollahi F, Lotfi M. Frequency and epidemiologic aspects of male infertility. Acta Med Iran. 2015 Apr; 53 (4):231–5.
13. P. Perrez-Martinez, M. D. Adaraga-Cansino, R. A. Fernandez de la Puebla, A. Blanco-Molina, J. Delgado-Lista, C. Marañ, J. M. Ordovas, J. Lopez-Miranda and F. Perrez-Jimenez The -675 4G/5G polymorphism at the Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1) gene modulates plasma Plasminogen Activator Inhibitor 1 concentrations in response to dietary fat consumption//British Journal of Nutrition (2008) – 99 – p.699–702
14. Martinez-Gonzalez J., Vila L., Rodriguez C. Бемипарин: низькомолекулярний гепарин другого покоління для лікування і профілактики венозної тромбоемболії //Острые и неотложные состояния в практике врача, № 5–6, 2008. – С. 56–62.
15. Gunathilake KM, Sirisena UN, Nisansala PK, Goonasekera HW, Jayasekara RW, Dissanayake VH. The Prevalence of the Prothrombin (F2) 20210G>A Mutation in a Cohort of Sri Lankan Patients with Thromboembolic Disorders// Indian J Hematol Blood Transfus. 2015 Sep; 31 (3):356–61.
16. Ghaznavi H, Soheli Z, Samiei S, Soltanpour MS. Association study of methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation with cerebral venous thrombosis in an Iranian population // Blood Coagul Fibrinolysis. 2015 Jun 11.
17. Lodigiani C, Di Micco P, Ferrazzi P, Librè L, Arfuso V, Polatti F, Benigna M, Rossini R, Morengi E, Rota L, Brenner B, Setti PE. Low-molecular-weight heparin in women with repeated implantation failure// Womens Health (Lond Engl). 2011 Jul; 7 (4):425–31.
18. Schleussner E, Kamin G, Seliger G, Rogenhofer N, Ebner S, Toth B, Schenk M, Henes M, Bohmann MK, Fischer T, Brosteanu O, Bauersachs R, Petroff D; ETHIG II group. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme//Ann Intern Med. 2015 May 5;162 (9): 601-9.
19. Areia AL, Fonseca E, Areia M, Moura P. Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials// Arch Gynecol Obstet. 2015 Jun 10.
20. Yuksel H, Kayatas S, Boza AT, Api M, Ertekin AA, Cam C. Low molecular weight heparin use in unexplained recurrent miscarriage// Pak J Med Sci. 2014 Nov-Dec;30 (6):1232–7.

Статья поступила в редакцию 23.06.2015

# Цитогенетичні особливості сперматозоїдів у чоловіків з подружніх пар зі звичним невиношуванням вагітності

В.Г. Дубініна<sup>1</sup>, О.М. Носенко<sup>1</sup>, К.П. Головатюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет

<sup>2</sup>Медичний центр репродуктивного здоров'я «Гамета», м. Одеса

У статті розглянуті результати цитогенетичного вивчення рівня та характеру анеуплоїдій у чоловіків з подружніх пар зі звичним невиношуванням вагітності. Установлено, що для таких чоловіків характерна наявність у 48,75% випадків ознак патозооспермії; вірогідно більший відсоток числа анеуплоїдій сперматозоїдів в межах статевих хромосом в 6,57 разу, хромосоми 18 – в 13,00 і хромосом 13/21 – в 4,50; наявність анеуплоїдій навіть у 41,18% пацієнтів з нормальною в'язкістю сперми та рухливістю сперматозоїдів; більш високий відсоток сперматозоїдів з анеуплоїдіями статевих хромосом за наявності аномальної в'язкості/рухливості порівняно з чоловіками з нормальними показниками в'язкості/рухливості в 1,49 разу.

**Ключові слова:** звичне невиношування вагітності, чоловіки, сперматозоїди, флуоресцентна гібридизація *in situ*, хромосоми, анеуплоїдії.

Незважаючи на чисельні дослідження та досягнення в галузі репродуктивної медицини, які відбулися протягом останніх десятиліть, спонтанна втрата вагітності залишається найбільш частим її ускладненням [14]. Звичне невиношування вагітності, яке визначається як три або більше послідовних втрат вагітності, спостерігається приблизно в 1% всіх подружніх пар, що намагаються завагітніти. Хромосомні порушення плода лежать в основі, як мінімум, 60% всіх викиднів, що виникли в I триместрі вагітності [2]. Анеуплоїдія спостерігається в ембріональній тканині в 60% випадків у жінок, які перенесли від двох до дев'яти викиднів.

Чоловічий фактор має місце у понад 50% пар, які лікуються за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [7, 10]. Хромосомні дефекти сперматозоїдів є найбільш поширеними генетичними аномаліями у безплідних чоловіків і становлять 2,1–15,5% випадків [6]. Вони включають в себе неспецифічні розриви ДНК, чисельні порушення вмісту хромосом в сперматозоїдах, мікроделеції Y-хромосоми, зміни в епігенетичній регуляції батьківського геному. До невиношування вагітності можуть призвести робертсонівські мутації (злиття двох хромосом в області центромери, що змінює число хромосом або обмін плечей хромосом) [6]. Точні механізми, за допомогою яких ці фактори впливають на репродукцію, невідомі [12] та їхні наслідки для результатів ДРТ потребують проведення подальших досліджень [10].

Використання при ДРТ інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ІКСІ) збільшило ймовірність відбору аномального сперматозоїда для запліднення. Справді, анеуплоїдія сперматозоїдів пов'язана з батьківськими, отриманими *de novo* хромосомними аномаліями в ембріонах, плодах і новонароджених, зачатих після ІКСІ. Такі аномалії зустрічаються у 2–3% випадків при заплідненні методом ІКСІ, що в три рази більше, ніж у разі природного запліднення [4].

Порушення на різних рівнях батьківської геномної організації можуть впливати на результат ДРТ. Останні дані свідчать про те, що генетично загрозові сперматозоїди, що містять фрагментовану ДНК, хромосомні мікроделеції, ненормальне число хромосом або змінений генетичний відбиток, можуть бути пов'язаними з порушенням запліднення, ембріогенезу або розвитку плода, призвести до підвищеного ризику викидня та хромосомних аномалій у потомстві [3, 5, 10, 11, 13].

У безплідних чоловіків (близько 3%) порівняно з фертильними чоловіками реєструється триразове збільшення частоти анеуплоїдій сперматозоїдів.

У випадках звичного невиношування для оцінювання частоти хромосомних аномалій та визначення дефектів мейозу у вигляді анеуплоїдних спермій найчастіше використовують метод флуоресцентної гібридизації *in situ* – FISH (Fluorescence *in situ* hybridization) сперматозоїдів. Хромосоми, які, як правило, аналізуються при FISH (13, 18, 21, X і Y), пов'язані з анеуплоїдіями, які сумісні з життям [7, 9, 11].

**Мета дослідження:** цитогенетичне вивчення рівня та характеру анеуплоїдій у чоловіків з подружніх пар зі звичним невиношуванням вагітності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилися 240 чоловіків з подружніх пар зі звичним невиношуванням вагітності (група Н), які проходили лікування в Медичному центрі репродуктивного здоров'я «Гамета» м. Одеси і в циклах ДРТ методом ІКСІ в Університетській клініці «Центр відновної та реконструктивної медицини» Одеського національного медичного університету, і 30 умовно здорових фертильних чоловіків контрольної групи К. Діагноз звичного невиношування вагітності встановлювали на підставі наявності у жінок з обстежених подружніх пар мимовільних абортів в природних циклах і/або циклах ІКСІ. Біохімічні вагітності не враховувалися.

Усім пацієнтам відповідно до Наказу МОЗ України від 09.09.2013 № 787 про порядок застосування ДРТ в Україні проводили збір анамнезу, аналіз секрету передміхурової залози, дослідження на урогенітальні інфекції, визначення рівня гормонів, ультразвукове дослідження зовнішніх статевих органів і передміхурової залози, мікроскопічне дослідження еякуляту. Пацієнтам досліджуваних груп також проводили FISH-дослідження сперматозоїдів з метою об'єктивно виявити індивідуальні хромосоми та їхні окремі ділянки на метафазних пластинках (хромосоми в стані максимальної конденсації і візуалізації) або інтерфазних ядрах (деконденсовані хромосоми без чіткої морфологічної структури) на основі особливостей їхньої молекулярно-генетичної будови. Виявляли аномалії в статевих хромосомах (X, Y) та автосомах (13, 18, 21).

Багатобарвний FISH проводили за В. McInnes та співавторами (1998) [8] відразу після здачі пацієнтом еякуляту. Необхідний його об'єм тричі відмивали фосфатним буфером, наносили на стекла, сушили 1 год за температури +50 °С, фіксували і залишали на 18 год за температури -20 °С. Далі проводили деконденсацію шляхом інкубації в 0,1N розчині натрію гідроксиду, ополіскування стекла у фосфатному буфері, просушування на повітрі, передгібридаційну підготовку препарату та нанесення зондів. Щоб визначити частоту дисомії для автосом, був проведений двоколірний FISH, в якому зонди для хромосом 13 і 21 гібридували одночасно. Для цього використовували комерційну суміш – подвійний зонд, що містить зонд, мічений SpectrumGreen™ для хромосоми 13, і SpectrumOrange™, мічений для хромосоми 21 (Vysis, Downers Grove, IL, США). При триколірному FISH з метою визначення частоти дисомії для статевих хромосом, хромосоми 18 або їхніх диплоїдів використовували три прями мічені зонди: CEP 18 SpectrumAqua™, CEP X SpectrumGreen™, CEP Y SpectrumOrange™. Кожен сперматозоїд був ідентифікований наступним чином; як нормальний (18, X або 18, Y), дисомія за статевими хромосомами (18, X, Y, 18, X, X і Y, 18, Y), дисомія за хромосомою 18 (18,18, X і 18,18, Y), або диплоїдний (18,18, X, Y, або 18,18, X, X 18,18, Y).

Скло з нанесеними зондами запечатували гумовим клеєм, поміщали в гібридизатор з встановленою програмою денатурації та гібридації за температури +37°C з тривалістю від 4 до 12 год. Потім для видалення негібридизованих проб, а також з метою зменшення крос-гібридації альфоїдних послідовностей з центромерними ділянками інших хромосом, стекла піддавали відмиванню. Кожен слайд промивали окремо за температури 45°C в 50% формаміді/2 × SSC протягом 2 хв, 2 × SSC/0,1% Tween 20 протягом 10 хв, і 2 × SSC протягом 5 хв. Потім стекла встановлювали з 10 мкл 4', 6-діаміно-2-фенілндол (DAPI; Vysis) контрасту в антицивільно розчині.

Препарати фарбували та проводили детекцію флуоресцентних сигналів згідно зі стандартним протоколом.

Були оцінені тільки слайди, котрі показували ефективність гібридації понад 95%. Ядра сперматозоїдів рахували, коли останні були морфологічно збережені, не злипалися, не перекривалися, мали добре виражений контур хвоста і головки, деконденсованих не більше ніж у два рази від розміру нормальних недеконденсованих. Наявність хвоста вважали суттєвим фактором для достовірної оцінки.

FISH-препарати були досліджені за допомогою флуоресцентного мікроскопу Olympus BX60 при збільшенні × 1000. Використовували Vysis™ Аква/зелений/жовтогарячий потрійний смуговий набір фільтрів і Vysis™ DAPI/зелений/жовтогарячий потрійний смуговий фільтр-комплект. Розглядали мінімум 5000 ядер сперматозоїдів для вивчення хромосом і 10 000 ядер сперматозоїдів для дослідження пацієнта.

Отримані дані обробляли за допомогою IBM PC з використанням електронної таблиці «Excel».

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених пацієнтів склав в групі Н 32,40±1,07 року, у групі К – 32,10±1,00 (p>0,05).

Спостерігалися вірогідні розбіжності між середніми показниками спермограм чоловіків досліджуваних груп: об'єм еякуляту пацієнтів групи Н був менший за такий в групі К в 1,11 разу (3,28±0,06 проти 3,65±0,13 мл, p<0,02); в'язкість сперми більша в 1,33 (0,36±0,03 проти 0,27±0,02 мм, p<0,04); кількість сперматозоїдів в 1 мл мен-

ша в 1,36 (69,76±2,13 проти 94,93±16,50 млн, p<0,01); число активно рухливих сперматозоїдів нижче в 1,42 (22,58±0,65 проти 32,13±0,65%, p<0,01); відсоток патологічних форм сперматозоїдів більший в 2,63 (19,41±1,29 проти 7,37±1,75%, p<0,01); відсоток пацієнтів з аглютинацією сперматозоїдів більше в 4,46 (44,58% проти 10,00%, p<0,01); число лейкоцитів в полі зору більше в 2,74 разу (7,41±0,86 проти 2,70±1,62, p<0,01).

У обстежених чоловіків з подружніх пар зі звичним невиношуванням вагітності у 119/240 (49,58%) випадках спостерігалася нормозооспермія, у 121/240 (50,42%) – патозооспермія, у 117/240 (48,75%) – астенозооспермія, у 32/240 (13,33%) – олігозооспермія, у 62/240 (25,83%) – піозооспермія, 65/240 (27,08%) – тератозооспермія.

Пацієнти групи Н порівняно з чоловіками групи К мали вірогідно більший відсоток анеуплоїдів сперматозоїдів в межах статевих хромосом і хромосом 18 і 13/21 (1,38±0,08% проти 0,19±0,05%; 0,26±0,06% проти 0,02±0,00%; 0,27±0,02% проти 0,06±0,00%).

Слід зазначити, що у 49/119 (41,18%) пацієнтів з нормальною в'язкістю сперми і рухливістю сперматозоїдів реєстрували підвищену кількість анеуплоїдів у всіх проаналізованих хромосомах.

Чоловіки з аномальною в'язкістю сперми та рухливістю сперматозоїдів мали більш високий відсоток сперматозоїдів з анеуплоїдіями статевих хромосом, ніж чоловіки з нормальною в'язкістю/рухливістю (74/121 проти 49/119, тобто 61,16% проти 41,18%; ВШ=2,25±0,26; ДІ:1,34–3,77).

Не виявлено кореляційної залежності між фрагментацією ДНК і рівнем анеуплоїдів сперматозоїдів.

## ВИСНОВКИ

Для чоловіків з подружніх пар зі звичним невиношуванням вагітності характерними є:

- наявність у 48,75% випадків ознак патозооспермії;
- вірогідно більший відсоток числа анеуплоїдів сперматозоїдів в межах статевих хромосом в 6,57 разу, хромосоми 18 – в 13,00 і хромосом 13/21 – в 4,50 разу;
- наявність підвищеної кількості анеуплоїдів навіть у 41,18% пацієнтів з нормальною в'язкістю сперми та рухливістю сперматозоїдів;
- більш високий відсоток сперматозоїдів з анеуплоїдіями статевих хромосом за наявності аномальної в'язкості/рухливості порівняно з чоловіками з нормальними показниками в'язкості/рухливості в 1,49 разу.

## Цитогенетические особенности сперматозоидов у мужчин из супружеских пар с привычным невынашиванием беременности

**В.Г. Дубинина, Е.Н. Носенко, Е.П. Головатюк**

В статье рассмотрены результаты цитогенетического изучения уровня и характера анеуплоидий у мужчин из супружеских пар с привычным невынашиванием беременности. Установлено, что для таких мужчин характерно наличие в 48,75% случаев признаков патозооспермии; достоверно больший процент числа анеуплоидий сперматозоидов в пределах половых хромосом в 6,57 раза, хромосомы 18 – в 13,00 и хромосом 13/21 – в 4,50; наличие повышенного числа анеуплоидий даже у 41,18% пациентов с нормальной вязкостью спермы и подвижностью сперматозоидов; более высокий процент сперматозоидов с анеуплоидиями половых хромосом при наличии аномальной вязкости/подвижности по сравнению с мужчинами с нормальными показателями вязкости/подвижности в 1,49 раза.

**Ключевые слова:** привычное невынашивание беременности, мужчины, сперматозоиды, флуоресцентная гибридизация in situ, хромосомы, анеуплоидии.

**Cytogenetic characteristics of men sperm from couples with recurrent miscarriage**

**V.G. Dubinina, O.M. Nosenko, K.P. Golovatyuk**

The article describes the results of cytogenetic study of the aneuploidies level and nature in men from couples with recurrent miscarriage. It is shown that these men characterized by the presence of 48.75% of patozoospermia signs; significantly greater percentage of the number of sperm aneuploidies within the sex chromosomes in 6.57 times, 18

chromosomes – in 13,00 times and chromosomes 13/21 – in 4.50 times; even in the presence of increased number of aneuploidies in 41.18% patients with normal semen viscosity and sperm motility; a higher percentage of sperm aneuploidy sex chromosomes in the presence of abnormal viscosity/mobility than men with normal levels of viscosity/mobility in 1.49 times.

**Key words:** recurrent miscarriage, male, sperm, fluorescent hybridization in situ, chromosome, aneuploidy.

**Сведения об авторах**

**Дубинина Владлена Геннадиевна** – Кафедра онкологии с курсом лечевой диагностики, терапии и радиационной медицины Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (048) 723-84-41. E-mail: vladlena.od@gmail.com

**Носенко Елена Николаевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (048) 723-84-41. E-mail: nosenko.olena@gmail.com

**Головатюк Катерина Петрівна** – Медицинский центр репродуктивного здоровья «Гамета», 65039, г. Одесса, ул. Слепнева, 3-А; тел.: (048) 738-68-69. E-mail: info@gameta.od.ua

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Carrell D.T. The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidytesting: pitfalls and promises / D.T. Carrell // J. Androl. – 2008. – Vol. 29, № 2. – P. 124–133.
2. Chromosomal analysis of couples with Repeated Spontaneous Abortions in Northeastern {ran / [Ghazaei S, Keify F, Mirzaei F et al.] // Int. J. Fertil. – 2015. – Vol. 9, № 1. – P. 47–54.
3. Esteves S.C. A clinical appraisal of the genetic basis in unexplained male infertility / S.C. Esteves // J. Hum. Reprod. Sci. – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 176–182. doi: 10.4103/0974-1208.121419.
4. FISH and tips: a large scale analysis of automated versus manual scoring for sperm aneuploidy detection / [Martinez G., Gillois P., Le Mitouard M. et al.] // Basic. Androl. – 2013. – Vol. 1, № 23. – P. 13. doi: 10.1186/2051-4190-23-13.
5. Fluorescence in situ hybridization detects increased sperm aneuploidy in men with recurrent pregnancy loss / [Ramasamy R., Scovell J.M., Kovac J.R. et al.] // Fertil. Steril. – 2015. – Vol. 103, № 4. – P. 906–909.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.029.
6. Genetic testing in male infertility / [Dada R., Thilagavathi J., Venkatesh S. et al.] // Open Reprod. Sci. J. – 2011. – Vol. 3. – P. 42–56.
7. Hwang K The use of fluorescent in situ hybridization in male infertility / Hwang K., Weedin J.W., Lamb D.J. // Ther. Adv. Urol. – 2010. – Vol. 2, № 4. – P. 157–169. doi: 10.1177/1756287210373758.
8. McInnes B. Donor age and the frequency of disomy for chromosomes 1, 13, 21 and structural abnormalities in human sperm using multicolour FISH / McInnes B., Rademaker A., Martin R. // Hum. Reprod. – 1998. – Vol. 13. – P. 2489–2494.
9. Ramasamy R. Fluorescent in situ hybridization of human sperm: diagnostic, indications, and therapeutic implications / Ramasamy R., Besada S., Lamb D.J. // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 102, № 6. – P. 1534–1539. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014. 09.013.
10. Seli E. Spermatozoal nuclear determinants of reproductive outcome: implications for ART / Seli E., Sakkas D. // Hum. Reprod. Update. – 2005. – Vol. 11, № 4. – P. 337–349. doi: 10.1093/humupd/dmi011.
11. Sperm aneuploidy and recurrent pregnancy loss / [Bernardini L.M., Costa M., Bottazzi C. et al.] // Reprod. Biomed Online. – 2004. – Vol. 9, № 3. – P. 312–320.
12. TEM and FISH studies in sperm from men of couples with recurrent pregnancy loss. / [Collodel G., Giannerini V., Antonio Pascarelli N. et al.] // Andrologia. – 2009. – Vol. 41, № 6. – P. 352–360. doi: 10.1111/j.1439-0272.2009.00936.x.
13. Tempest H.G. Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men / Tempest H.G., Martin R.H. // Opin. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 21, № 3. – P. 223–227.
14. Wettasinghe T.K. Y chromosome microdeletions are not associated with spontaneous recurrent pregnancy loss in a Sinhalese population in Sri Lanka / Wettasinghe T.K., Jayasekara R.W., Dissanayake V.H. // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25, № 12. – P. 3152–3156. doi: 10.1093/humrep/deq271.

Статья поступила в редакцию 03.07.2015



# Морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія в період «вікна імплантації» у жінок з безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань внутрішніх статевих органів

А.Є. Дубчак, Т.Д. Задорожна, О.В. Мілевський, О.І. Довгань

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Проаналізовано стан ендометрія у жінок з безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань статевих органів. Виявлено дисбаланс стероїдної рецепції і проліферативної активності, в першу чергу, в стромі ендометрія, яка є найбільш важливим компонентом повноцінного «вікна імплантації». Отримані дані виявили різноманіття патології ендометрія при безплідді, які свідчать про порушення естрогенової і прогестеронової рецепції, про зміни проліферативної активності, регуляції клітинного циклу та дають підставу для більш точного вибору тактики лікування кожної конкретної пацієнтки. **Ключові слова:** безплідність, ендометрій, хронічні запальні захворювання органів малого таза, морфологія, імуногістохімія.

Безпліддя продовжує залишатися однією із найвагоміших медичних, соціальних і державних проблем, негативно впливає на демографічну ситуацію та генофонд держави [1–5]. Зростання частоти безпліддя, особливо трубно-перитонеального, зумовлено значним поширенням інфекцій, що передаються статевим шляхом, унаслідок раннього початку статевого життя, трудової міграції, часті зміни статевих партнерів [1, 3, 5–8].

Мікробний фактор, який визначає формування вогнища запалення та виникнення початкових проявів захворювання є пусковим механізмом у розвитку запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ) [1–3, 8, 9], який призводить до виникнення багатокомпонентних порушень в місцевому та загальному імунітеті, в структурі клітин, функціонуванні тканин і, як наслідок, у формуванні анатомічних змін [1–4].

У 12–68% жінок з безпліддям виявляють хронічний ендометрит, який характеризується комплексом морфофункціональних змін ендометрія запального генезу, які призводять до порушення нормальної циклічної трансформації та рецептивності тканин [10–13]. Для успішного настання вагітності вирішальне значення має стан ендометрія в 7–10 постовуляторні дні, відповідні 21–24 дням «класичного» 28-денного менструального циклу, тому особливу увагу приділяють морфологічному оцінюванню ендометрія саме в цей період, який часто називають «вікно імплантації» [14–19].

Таким чином, важливим етапом при безплідді запального генезу є правильна діагностика патології ендометрія та адекватна прегравідарна підготовка жінок.

**Мета дослідження:** аналіз морфологічного та імуногістохімічного стану ендометрія у жінок з безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань статевих органів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основу дослідження покладено обстеження 120 жінок у віці від 19 до 40 років, які знаходились у відділенні реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України». 70 жінок (І, основна група) були з трубно-перитонеальним безпліддям на тлі хронічного

запального процесу статевих органів (сальпінгіт, оофорит, периметрит). Маткові труби у обстежених пацієнток основної групи були прохідні. 30 жінок (ІІ, група порівняння) були з трубно-перитонеальним безпліддям без наявності хронічного запального процесу органів малого таза.

На 21–24-й дні 28-денного менструального циклу проводили гістероскопію або Pipell-біопсію ендометрія. Вивчали матеріал 70 біоптатів ендометрія від жінок з трубно-перитонеальним безпліддям (ТПБ) на тлі ЗЗОМТ та 30 біоптатів ендометрія у жінок з безпліддям без ЗЗОМТ. У контрольній групі ендометрій брали у 20 жінок без гінекологічної патології. Матеріал біоптатів фіксували в 10% нейтральному формаліні. Подальше оброблення проводили за стандартною загальноприйнятною уніфікованою методикою. Дослідження гістологічних препаратів проводили в світловому мікроскопі при збільшеннях від  $\times 50$  до  $\times 400$ . Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження проводили в парафінових зрізах пероксидазним-антипероксидазним методом з демаскуванням антигенів у НВЧ-печі. Для візуалізації реакцій застосовували універсальний пероксидазний набір LSAB + kit («Dako», США). Використовували мишачі моноклональні антитіла до естрогенових і прогестеронових рецепторів («Dako», США), до фактора проліферації – білка Ki-67 (клон MIB 1 «Dako», США). ІГХ-дослідження проведено на мікроскопі Olympus BX51 (Японія). Кількісний аналіз результатів ІГХ-реакцій проводили під збільшенням об'єктива  $\times 200$ ,  $\times 400$ . Інтенсивність ІГХ-реакції до білка Ki-67 оцінювали у відсотках (кількість забарвлених ядер на 100 клітин).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Патологія ендометрія була виявлена в усіх обстежених пацієнток з безпліддям на тлі хронічних запальних процесів внутрішніх статевих органів (ХЗПВСО) та у жінок з безпліддям без ХЗПВСО. У жінок контрольної групи ендометрій було розцінено як нормальний.

Гістероскопію або Pipell-біопсію ендометрія проводили за суворими клінічними проявами, основними з яких була підозра на патологію ендометрія матки або каналу шийки матки за даними УЗД, ГСГ, порушення менструального циклу. Таким чином, був досліджений певний «пласт» пацієнток з безпліддям, які знаходились у відділенні реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «ІПАГ НАМН України».

Морфологічне дослідження стану ендометрія у жінок з безпліддям, асоційованим з генітальною інфекцією, свідчить, що у 47 (67,1 %) обстежених зміни ендометрія були характерні для хронічного ендометриту (ХЕ), а у 23 (32,9 %) пацієнток виявлено гіперпластично-диспластичні зміни. У жінок групи порівняння гіперпластично-диспластичні зміни виявлені у всіх обстежених.

**Частота патології тіла та шийки матки у обстежених жінок, абс. число (%)**

Захворювання	Група обстежених	
	I група (n=70)	II група (n=30)
Патологія порожнини матки		
– поліпи ендометрія	32 (45,7)*	8 (26,7)
– гіперплазія базального шару ендометрія	13 (18,6)	3 (10,0)
– вогнищева проста гіперплазія ендометрія	8 (11,4)*	2 (6,7)
– ендометрит	47 (67,1)*	1 (3,3)
– атрофія ендометрія	11 (15,7)	5 (16,7)
Патологія шийки матки		
– залозисто-фіброзний поліп	18 (25,7)*	4 (13,3)
– залозиста гіперплазія ендоцервікса	6 (8,6)*	1 (3,3)
– хронічний ендоцервіцит	37 (52,9)*	3 (10,0)
– дисплазія шийки матки I ступеня	29 (41,4)*	2 (6,7)
– дисплазія шийки матки II ступеня	5 (7,1)	–

Примітка: \* – різниця вірогідна відносно II групи (p<0,05).

Таблиця 2

**Поєднана патологія порожнини та шийки матки у обстежених жінок, абс. число (%)**

Захворювання	Група обстежених	
	I група (n=70)	II група (n=30)
Поліпи ендометрія + поліп каналу шийки матки	3 (4,3)*	3 (10,0)
Гіперплазія базального ендометрія + поліпи ендометрія	7 (10,0)*	5 (16,7)
Гіперплазія базального шару + ХЕ	13 (18,6)	–
Поліпи ендометрія + ХЕ	12 (17,1)	–
Гіперплазія базального шару + ХЕ + поліпи ендометрія	16 (22,9)	–
Поліпи ендометрія + ХЕ + хронічний ендоцервіцит	11 (15,7)	–
Залозисто-фіброзний поліп каналу шийки матки + гіперплазія базального шару ендометрія	2 (2,9)*	2 (6,7)

Примітка: \* – різниця вірогідна відносно II групи (p<0,05).

ХЕ як монопатологія був виявлений у 6 (8,6 %) обстежених жінок основної групи. Поєднані морфологічні зміни в порожнині матки і в каналі шийки матки у жінок з ТПБ на тлі ЗПВСО відзначені у 43 жінок основної групи – в 61,4 % (табл. 1). При цьому сукупна патологія при ТПБ на тлі ЗПВСО нерідко ставала основною причиною госпіталізації та проведення ендоскопічних методів дослідження і біопсії ендометрія у обстежених жінок.

У 68 (97,2 %) жінок з безпліддям на тлі ЗЗОМТ виявлені патологічні процеси в матці у вигляді хронічного ендометри-ту, поліпів, простої і/або вогнищевої гіперплазії базального шару ендометрію. Поліпи ендометрія у жінок основної групи виявлені в 45,7 % випадків, серед них переважали залозисто-фіброзні поліпи, які склали 85,7 % всіх поліпів.

Для встановлення діагнозу ХЕ ми враховували мінімум три критерія з обов'язковою наявністю плазматичних клітин, запальних інфільтратів в поверхневому шарі ендометрія, фіброзу стромі [10]. Усі три критерія визначали у 38 (54,3 %) обстежених основної групи. У 9 (12,9 %) жінок I групи виявляли плазматичні клітини, запальні інфільтрати та склероз спіральних артерій.

Початкові ознаки морфологічної картини хронічного ендометри-ту, при яких визначали запальну інфільтрацію та фіброз стромі ендометрія без плазматичних клітин виявляли у 12 (17,1 %) обстежених жінок з безпліддям, асоційованим з ХЗПВСО.

Рідше зустрічалися фіброзні і залозисті поліпи ендометрія: 11,0% і 3,3% від усіх поліпів ендометрія відповідно. Гіперплазія базального шару ендометрія зустрічалася у кожній четвертій пацієнтки основної групи – в 41,4% випадків, вогнищева проста гіперплазія ендометрія діагностована в 37,1% випадків.

Дисхроноз залоз ендометрія виявлено у 31 (44,3%) жінки з безпліддям на тлі ЗЗОМТ (мал. 1), причому гіперпластичні процеси зустрічались у 13 (18,6%) обстежених I групи, атрофічні – у 11 (15,7%).

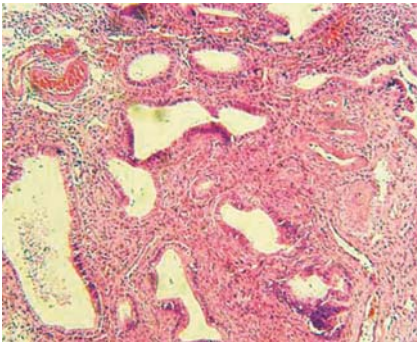
Поєднання одночасно 3 і більше патологічних процесів в порожнині матки і каналі шийки матки відзначено у 57 (81,4%) жінок з ТПБ на тлі ЗПВСО (табл. 2).

Найбільш часто зустрічалось поєднання ХЕ з поліпами ендометрія і хронічним ендоцервіцитом, що відображає єдиний патофізіологічний механізм розвитку запального процесу в шийці і в порожнині матки. На другому місці за частотою було поєднання ХЕ з поліпами ендометрія і гіперплазією базального шару ендометрія.

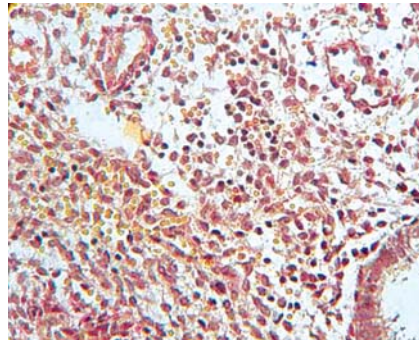
Таким чином, за даними морфологічного дослідження ХЕ поєднувався із запальними та гіперпластичними процесами в порожнині матки і каналі шийки матки у 35,7% жінок основної групи. При цьому в основному мали місце одночасно кілька патологічних процесів, що відображає складний зв'язок між різними патологічними процесами на тлі хронічного запалення і глибини ушкодження тканини.

В ендометрії обстежених жінок I групи виявлені вогнищеві лімфогістіоцитарні запальні інфільтрати різного ступеня вираженості. В основному інфільтрати розташовувалися у вигляді вогнищ (мал. 2), частіше перигландулярно і периваскулярно або дифузно в базальному і функціональному шарах ендометрія. Запальні інфільтрати були представлені мононуклеарними клітинами і склалися з лімфоцитів, плазматичних клітин, макрофагів, оточених фібробластами. У жінок основної групи відзначено збільшення в залозах і стромі ендометрія числа макрофагів і клітин моноцитарного ряду.

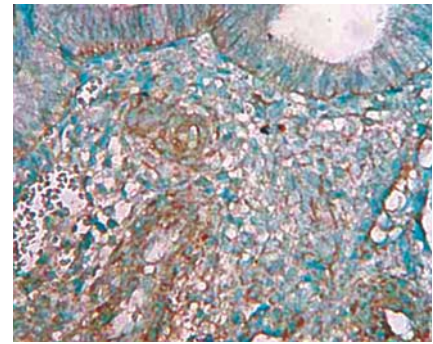
У 67,1% випадків в ендометрії обстежених I групи у во-



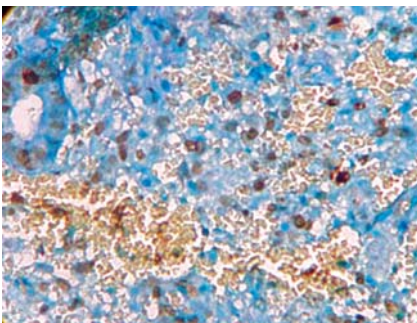
**Мал. 1.** Дисхроноз розвитку залоз ендометрія. Обстежені I групи. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення  $\times 200$



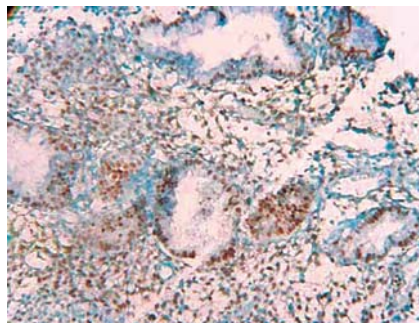
**Мал. 2.** Обстежені з безпліддям на тлі ЗЗОМТ. Лімфоплазмозитарна інфільтрація стромы ендометрія. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення  $\times 200$



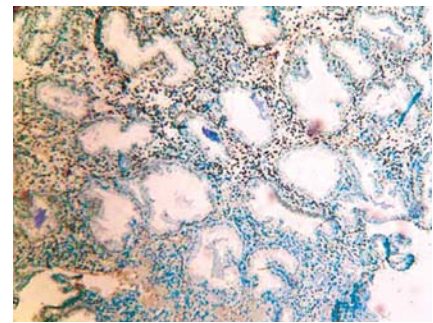
**Мал. 3.** Обстежені з безпліддям на тлі ЗЗОМТ. Експресія колагену IV типу. Інфільтрація в мембранах залоз і судин. Забарвлення за ван Гізон. Збільшення  $\times 200$



**Мал. 4.** Обстежені з безпліддям на тлі ЗЗОМТ. Експресія Ki-67 виражена в ядрах стромальних клітин та епітелію залоз. Забарвлення за ван Гізон. Збільшення  $\times 200$



**Мал. 5.** Обстежені з безпліддям I групи. Експресія RE в ядрах епітелію та стромы. Імуногістохімічна реакція з МКАТ. Збільшення  $\times 400$



**Мал. 6.** Обстежені з безпліддям на тлі ЗЗОМТ. Експресія RP нерівномірна та відсутня в ядрах епітелію залоз. Імуногістохімічна реакція з МКАТ. Збільшення  $\times 200$

гнищевих лімфогістоцитарних інфільтратах були виявлені плазматичні клітини, що підтверджувало діагноз хронічного ендометриту.

У стромі ендометрія відзначено розвиток фіброзу з накопиченням інтерстиціальних колагенів IV типу, включаючи периваскулярну тканину навколо спіральних артерій і в базальних відділах ендометрія (мал. 3).

У жінок основної групи експресія Ki-67 в клітинах залозистого і покривного епітелію була достовірно вище даних групи порівняння ( $p < 0,001$ ), також була тенденція до збільшення експресії Ki-67 в клітинах стромы ендометрія (мал. 4).

У 61,4 % жінок з безпліддям на тлі ХЗЗОМТ експресія RE була низькою, що свідчить про недостатню кількість рецепторів цього класу і в залозах, і в стромі (мал. 5). У світлі даних про те, що рецептори естрогенів (RE) в ендометрії відповідальні за процеси секреції в залозах і децидуальній трансформації в стромі і, безсумнівно, грають не менш важливу роль у формуванні повноцінного «вікна імплантації», ніж інші чинники, недостатність RE в ендометрії пацієнток з безпліддям на тлі ЗЗОМТ набуває особливого значення.

Найбільші відхилення в стероїдній рецепції закономірно виявлені при ГЕ, це стосується в основному експресії RE і рецепторів прогестерону (RP) в залозах ендометрія, вона значно (до 3 разів для RE) перевищувала показники групи порівняння. Експресія RP в залозах була дещо вище за норму, а в стромі – нижче за норму (мал. 6).

Ці зміни можуть бути зумовлені недостатнім зниженням рівня RE і в залозах, і в стромі, а також RP в залозах, яке повинно закономірно відбуватися в секреторну фазу. Проте RP у стромі повинні зберігатися на високому рівні в період

«вікна імплантації», а у пацієнток з безпліддям цього не відбувається, що, імовірно, зумовлено їх недостатнім синтезом в ендометрії, неадекватно підготовленому до «вікна імплантації» протягом фолікулярної фази менструального циклу. Найбільш низькі показники RP виявлені в залозах і в стромі поліпів ендометрія (ПЕ). У той самий час експресія RE в залозах і в стромі ПЕ, як і при іншій патології ендометрія, була вище нормальних значень. Це можна пояснити тим, що поліп спочатку є вогнищем, що відрізняється неадекватною рецептивністю до стероїдних гормонів.

## ВИСНОВКИ

1. Виявлені дані свідчать про дисбаланс стероїдної рецепції і проліферативної активності при безплідді на тлі запальних процесів внутрішніх статевих органів (ЗПВСО), в першу чергу, в стромі ендометрія, яка є найбільш важливим компонентом повноцінного «вікна імплантації».

2. Зміни в стромі, що стосуються показників стероїдної рецепції, при безплідді на тлі ЗПВСО більш виражені, ніж у залозах. Це важливо у світлі сучасних уявлень про те, що саме строма грає вирішальну роль в успішній імплантації [18]. Пошкодження стероїдної рецепції стромы, з одного боку, може відображати головну ланку в патогенезі безпліддя, з іншого – служити важливим діагностичним маркером в плані кількісного оцінювання експресії стероїдних рецепторів саме в стромі ендометрія.

3. Отримані нами дані про різноманіття патології ендометрія при безплідді свідчать про порушення естрогенової і прогестеронової рецепції, про зміни проліферативної активності, регуляції клітинного циклу дають підставу для більш точного вибору тактики лікування кожної конкретної пацієнтки.



**Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия в период «окна имплантации» у женщин с бесплодием на фоне хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов**

**А.Е. Дубчак, Т.Д. Задорожна, О.В. Милевський, О.И. Довгань**

Проанализировано состояние эндометрия у женщин с бесплодием на фоне хронических воспалительных заболеваний половых органов. Выявлен дисбаланс стероидной рецепции и пролиферативной активности, в первую очередь, в строме эндометрия, которая является наиболее важным компонентом полноценного «окна имплантации». Полученные данные выявили многообразие патологии эндометрия при бесплодии, свидетельствующие о нарушении эстрогеновой и прогестероновой рецепции, об изменениях пролиферативной активности, регуляции клеточного цикла и дают основание для более точного выбора тактики лечения каждой конкретной пациентки.

**Ключевые слова:** бесплодие, эндометрий, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, морфология, иммуногистохимия.

**Morphological and immunohistochemical features of endometrium during the «window of implantation» in women with infertility with chronic inflammatory diseases of internal genital organs**

**A.E. Dubchak, T.D. Zadorozhna, A.V. Milyevskyy, E.I. Dovgan**

The condition of the endometrium in women with infertility with chronic inflammatory diseases of the genital organs. Discovered steroid imbalance reception and proliferative activity, primarily in the stroma of the endometrium, which is the most important component of a complete «window of implantation». The data revealed the diversity of endometrial pathology in infertility, any breach of estrogen and progesterone reception, changes in proliferative activity, cell cycle regulation and provide a basis for more accurate choice of treatment of each patient.

**Key words:** infertility, endometrium, chronic inflammatory diseases of the pelvic organs, morphology, immunohistochemistry.

**Сведения об авторах**

**Дубчак Алла Ефремовна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-38-61. E-mail: besplodie@mail.ru

**Задорожна Тамара Даниловна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

**Милевський Александр Валерьевич** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

**Довгань Елена Ивановна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 616 с.
2. Clin Ter. 2010;161(1):77–85. [Tubo-peritoneal factor of infertility: diagnosis and treatment]. [Article in Italian] Muzii L, Sereni MI, Battista C, Zullo MA, Tambone V, Angioli R.
3. A review of Female Infertility; important etiological factors and Management J. Microbiol. Biotech. Res., 2012, 2 (3):379–385 (<http://scholarsresearchlibrary.com/archive.html>). Olooto, Wasiu Eniola; Amballi, Adebayo Adetola; and Banjo, Taiwo Abayomi.
4. Камінський В.В. Оцінка фетоплацентарного комплексу у жінок-носій цитомегаловірусної інфекції та інфекції генітального герпесу після застосування допоміжних репродуктивних технологій [Електронний ресурс] / В.В. Камінський, І.М. Шилко // Ліки України плюс. – 2013. – № 1. – С. 28–33. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/j-pdf/liku\\_2013\\_1\\_9.pdf](http://nbuv.gov.ua/j-pdf/liku_2013_1_9.pdf)
5. Іванюта Л.І. Неплідність у шлюбі. Здобутки та перспективи / Л.І. Іванюта, С.О. Іванюта. – К.: Задруга, 2005. – 339 с.
6. Кулаков В.И. Современные подходы к диагностике и лечению женского бесплодия / В.И. Кулаков, И.Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 2. – С. 56–59.
7. Дубчак А.Е. Значення бактеріально-вірусних агентів у виникненні оклюзії маткових труб у жінок з неплідністю / А.Е. Дубчак, О.В. Милевський // Зб. наук. праць. – К.: Інтермед, 2006. – С. 237–240.
8. Дубчак А.Е. Хронические воспалительные заболевания придатков матки (патогенетические подходы к лечению) / А.Е. Дубчак // Здоровье женщины. – 2009. – № 7 (43). – С. 38–42.
9. Радзинский В.Е. Репродуктивное здоровье: Учеб. пособие / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: РУДНб. – 2011. – 727 с.
10. Краснопольский В.И. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. Учебное пособие / Под ред. В.И. Иванюта, С.О. Иванюта. – М., 2014. – 36 с.
11. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В.Н. Запорожан, В.Г. Дубинина, Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1 (3). – С. 2–10.
12. Johnson N.P. Cochrane review: post-operative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery / N.P. Johnson, A. Watson // Hum. Reprod. Update. – 2000. – Vol. 6, N 3. – P. 259–267.
13. Шуршалина А.В. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.В. Шуршалина. – М., 2007. – 38 с.
14. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения / Л.В. Дубницкая, Т.А. Назаренко // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 25–28.
15. К вопросу диагностики хронического эндометрита / Е.Б. Рудакова, А.В. Лихачев, О.Н. Богданова [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2006. – Т. 25, № 2. – С. 11–14.
16. Хронический эндометрит – проблема и решения / А.З. Хашукоева, Е.А. Цомаева, Н.Д. Водяник, С.А. Хлынова // Гинекология. Коллоквиум. – 2012. – № 3. – С. 34–38.
17. Сухих Г.Т. Хронический эндометрит: руководство / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 64 с.
18. Mazur MT. Diagnostic of endometrial biopsies and curreting. A practical approach / MT Mazur, RJ Kurman. – «Spingen». – 2005. – P. 7–33, 100–120, 147–207.
19. Crum C.P. Evolution of cyclic endometrium and, benign endometrial disorders. In: Diagnostic gynecologic and obstetric pathology / C.P. Crum, K.L. Lee // Elsevier Sanders, 2006. – P. 441–488.

Статья поступила в редакцию 03.07.2015



# Проблеми нормативно-правового регулювання планування сім'ї у ВІЛ-інфікованих жінок в Україні

Н.Я. Жилка<sup>1</sup>, О.О. Орлова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ

Представлений аналіз нормативно-правового регулювання застосування методів та засобів планування сім'ї (ПС) у ВІЛ-інфікованих жінок засвідчив, що воно є недостатнім і потребує вдосконалення.

Проаналізовані основні нормативно-правові акти, які регулюють питання репродуктивного здоров'я та ПС, є сприятливими для ПС в Україні.

Проте, у ході дослідження виявлена необхідність удосконалення вітчизняного законодавства щодо забезпечення ефективними послугами ВІЛ-інфікованих жінок з урахуванням рекомендацій ВООЗ: ПС – це право кожної людини; сучасні методи контрацепції безпечні і приносять користь здоров'ю; контрацепція може знизити частоту використання абортів; результати ПС переважають витрати на неї; державна підтримка ПС.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, планування сім'ї, жінки, діти, профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини.

Національне законодавство України, що регулює право населення на реалізацію репродуктивної функції та планування сім'ї (ПС) як запоруку збереження й оптимального розвитку продуктивних сил, базується на міжнародних правових документах.

ПС у ВІЛ-інфікованих жінок є одним із компонентів базової стратегії ВООЗ у профілактиці передачі ВІЛ від матері до дитини.

**Мета роботи:** висвітлення проблем нормативно-правового регулювання застосування методів та засобів ПС ВІЛ-інфікованими жінками.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ході виконання дослідження використані аналітичний, організаційний та концептуальний.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 1968 р. Організацією об'єднаних націй (ООН) проголошено невід'ємне право кожного громадянина на ПС та особисте відповідальне батьківство. У 1974 р. ООН визнано право кожної країни займатися ПС на державному рівні, підкресливши, що його необхідно реалізовувати, виходячи із потреб конкретної сім'ї та свідомої відповідальності перед суспільством. У 1994 р. на Каїрській конференції ООН з питань народонаселення і розвитку наголошувалось на необхідності посилення уваги урядів до питань репродуктивного здоров'я та була прийнята Програма дій щодо розвитку народонаселення, яка стала основою для розроблення міжнародних актів стосовно захисту репродуктивних прав і охорони репродуктивного здоров'я [1]. Програму дій ратифікували 188 країн світу, в тому числі й Україна.

Конституція України містить цілу низку положень, які безпосередньо стосуються забезпечення охорони репродуктивного здоров'я та ПС. У статті 24 Конституції України проголошено рівність конституційних прав і свобод грома-

дян України та недопустимість привілеїв чи обмежень, у тому числі за ознаками статі. Питання реалізації репродуктивного права через ПС відображено також у Сімейному кодексі України (2002), Цивільному кодексі України (2003), Основах законодавства України про охорону здоров'я (1992, 2011).

Сімейним кодексом України визначається шлюбний вік (ст. 22) та закріплюються права й обов'язки подружжя (гл. 9). Суттєве значення для реалізації права на ПС має законодавче визначення віку вступу до шлюбу та законодавча регламентація порядку добровільного медичного обстеження осіб, які вступають до шлюбу, зокрема консультації з питань ПС (30 ст. Сімейного кодексу). Порядок здійснення медичного обстеження цих осіб визначено Постановою Кабінету Міністрів України від 16.11.2002 р. № 51740 «Про затвердження порядку здійснення добровільного медичного обстеження осіб, які подали заяву про реєстрацію шлюбу» та відповідним наказом МОЗ України. Якщо одна з осіб, які вступають до шлюбу, приховала від другої особи наявність тяжкої або небезпечної для другого з подружжя, їх нащадків хвороби, а також небажання особи мати дитину або нездатність до зачаття дитини, шлюб може бути визнано недійсним. Спільним наказом МОЗ та Мін'юсту України від 20.12.2002 № 480 «Про затвердження переліку видів добровільного медичного обстеження осіб, які подали заяву про реєстрацію шлюбу» визначається процедура проведення цих обстежень.

Цивільним Кодексом України (ч. 3 ст. 284) визначено, що надання медичної допомоги фізичній особі, яка досягла чотирнадцяти років, проводиться за її згодою. Особам, які не досягли 14 років, медична допомога надається за згодою законних представників. Це стосується також і послуг з ПС.

Регулювання проблем охорони репродуктивного здоров'я та ПС знаходить своє місце і в кримінальному законодавстві та законодавстві про попередження насильства в сім'ї. Держава забезпечує захист жінок, особливо неповнолітніх, від сексуального насильства. Кримінальний Кодекс України містить низку статей, що передбачають кримінальну відповідальність за злочин проти статевої свободи та статевої недоторканості особи. Зокрема, стаття 52 передбачає відповідальність за зґвалтування; стаття 153 – покарання за насильницьке задоволення статевої пристрасті неприродним способом; стаття 154 – за примушування до вступу у статевий зв'язок; стаття 155 – за статеві зносини з особою, яка не досягла статевої зрілості; стаття 156 – за розбещення неповнолітніх. Все зазначене сприяє профілактиці проблем побудови та планування майбутньої сім'ї.

Фундаментальним документом щодо збереження репродуктивного здоров'я стала Державна програма «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року», затверджена постановою КМУ від 27.12.2006 року № 1849, у якій заходи з питань планування сім'ї, зважаючи на їхню важливість, представлені в окремому блоці «Удосконалення системи планування сім'ї», основними з яких стали: забезпечення закупівлі контрацептивів для визначених категорій населення (молодь у віці 18–20

років; жінки з малозабезпечених сімей); забезпечення впровадження в усіх центрах ПС та репродукції людини комп'ютерної інформаційної системи; підвищення рівня матеріально-технічного оснащення центрів ПС та репродукції людини; утворення національного центру ПС та репродуктивного здоров'я та ін. Закупівля контрацептивів здійснюється за рахунок державного та місцевих бюджетів відповідно до щорічно передбачених у державній програмі коштів.

Таким чином, сформоване законодавче та нормативне поле України є сприятливим для розв'язання проблем репродуктивного здоров'я і ПС. Однак контроль з боку держави за виконанням законодавства у сфері репродуктивного здоров'я та ПС, на жаль, є малоєфективним: недостатнє і нестабільне фінансування заходів стримує досягнення бажаних результатів.

Однією із проблем забезпечення послугами ПС ВІЛ-інфікованих жінок є те, що ВІЛ-інфіковані пацієнти не внесені до визначених категорій пацієнтів щодо забезпечення їх безоплатними контрацептивами. Непередбачене забезпечення безоплатними контрацептивами ВІЛ-інфікованих жінок і в діючій «Загальнодержавній цільовій соціальній програмі протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2014-2018 роки», затвердженій Законом України від 20 жовтня 2014 року № 1708-VII. Більше того, жодного заходу з питань ПС у цій програмі також непередбачено. Тобто рекомендації ВООЗ щодо необхідності здійснення заходів з ПС для ВІЛ-інфікованих жінок для підвищення ефективності профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, одним із яких є забезпечення безоплатними контрацептивами, в Україні врегульовано недостатньо.

Наказом МОЗ України від 21.01.2014 № 59 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з питань плануванні сім'ї» затверджений Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги «Планування сім'ї», який містить визначення ПС, медичні критерії прийнятності використання методів контрацепції за ВООЗ, необхідне обстеження на початку використання кожного методу та практичні рекомендації з підбору конкретного методу контрацепції. Протоколом визначається, що консультування з питань ПС і репродуктивного здоров'я – це комплекс заходів, спрямованих на усвідомлення пацієнтом своїх проблем у галузі ПС і репродуктивного здоров'я, пошук шляхів їхнього вирішення і способів досягнення прийнятих рішень, включаючи зміну поведінки у сторону менш ризикованої з урахуванням особливостей консультування та вибору контрацептивних засобів для ВІЛ-позитивних жінок, проте, яких саме не пояснюється. Особливості використання методів ПС ВІЛ-інфікованими жінками не визначені, навіть у розділі про використання методу лактаційної аменореї (МЛА), який протипоказаний ВІЛ-інфікованими породіллями у зв'язку з високим ризиком передачі ВІЛ через грудне молоко.

Наказ МОЗ України від 31.12.2010 № 1177 «Про затвердження Клінічного протоколу «Комплексна медична допомога під час небажаної вагітності» включає заходи щодо підвищення якості та ефективності послуг, які надаються у системі охорони здоров'я. В рекомендаціях щодо застосування контрацепції порушуються лише загальні питання, зокрема, що контрацептиви мають захищати від інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), в тому числі ВІЛ. Не враховані також особливості взаємодії контрацептивних засобів з антиретровірусними препаратами, а також особливості контрацепції у дискордантних пар (коли один із подружжя є ВІЛ-позитивним, другий – ВІЛ-негативним).

Організаційні аспекти діяльності служби ПС визначені наказом МОЗ України від 04.08.2006 № 539 «Про організацію діяльності служби планування сім'ї та охорони репродуктив-

ного здоров'я в Україні». Цим наказом затверджені низка примірних положень про структурні підрозділи служби ПС, їх керівників та основні посади лікарів, а також організація спільної діяльності зі службою профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом. На сьогодні основним організаційним документом щодо діяльності служби ПС в Україні є спільний наказ МОЗ та НАМН України від 29.11.2013 № 1030/102 «Про удосконалення системи ПС та охорони репродуктивного здоров'я в Україні», який окрім інших положень визначає, що система ПС та охорони репродуктивного здоров'я взаємодіє з центрами профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом. Аналіз цих положень свідчить про те, що по-перше: вони дублюють положення наказу МОЗ України від 04.08.2006 № 539 «Про організацію діяльності служби планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні» щодо спільної діяльності служби ПС зі службою профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом; по-друге: ці положення звузили поле взаємодії лише на рівні центрів профілактики та боротьби зі СНІДом; по-третє: цей порядок потребує вдосконалення і перегляду, оскільки на думку вітчизняних спеціалістів він не мав достатньої ефективності у попередженні небажаної вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок та соціального сирітства за період 2006–2013 рр. (на рівні 6%) [2].

Перелік хвороб, при яких вагітність та пологи загрожують життю матері та майбутній дитині та які зумовлюють необхідність забезпечення безоплатними контрацептивами з метою попередження вагітності як такої, а не небажаної, потребує перегляду з огляду на те, що до нього включено «Хвороба, спричинена ВІЛ», а не ВІЛ-інфекція в стадії СНІД. Це положення носить дискримінаційний характер стосовно ВІЛ-інфікованих осіб, враховуючи на сьогодні високі можливості антиретровірусної терапії, за якої ВІЛ-інфікована особа може і має право на реалізацію репродуктивного права. На сьогодні особливо гостро питання ПС стоїть для дискордантних пар, враховуючи дані ВООЗ, що кількість дискордантних пар складає близько 50% (2013 р.) від загальної кількості ВІЛ-інфікованих пацієнтів [3]. Питання ПС для дискордантних пар є актуальними у напрямку попередження ВІЛ-інфекції у статевому партнера.

## ВИСНОВОК

Таким чином, аналіз нормативно-правового регулювання організації послуг ПС для ВІЛ-інфікованих жінок свідчать про те, що воно є недостатнім, що спричинює високий показник передачі ВІЛ від матері до дитини в Україні (4,3% у 2014 р.), який перевищує такий у країнах Європейського Союзу у 4 рази (0–1%).

Необхідність удосконалення вітчизняного законодавства щодо забезпечення ефективними послугами ВІЛ-інфікованих жінок з урахуванням рекомендацій ВООЗ (ПС – це право кожної людини; сучасні методи контрацепції безпечні і приносять користь здоров'ю; контрацепція може знизити частоту використання абортів; результати ПС переважують витрати на неї; державна підтримка ПС) зумовлена основними проблемами ПС у ВІЛ-інфікованих жінок в Україні: поширеність ВІЛ-інфекції серед жінок репродуктивного віку, які є потенційними матерями; превалуючий геретеросексуальний шлях передачі ВІЛ; висока питома вага ВІЛ-інфікованих жінок-споживачів ін'єкційних наркотиків; ранній вік початку статевих стосунків, що спричинюють ВІЛ-інфекцію у молодих жінок та небажану або незаплановану вагітність; недостатній доступ до послуг ПС; високий рівень небажаної вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок та переривання її шляхом медичного аборту, а також, пов'язана з цим недостатня прихильність до профілактичних послуг щодо попередження передачі ВІЛ від матері до дитини, як наслідок – соціальне сирітство дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями.

**Проблемы нормативно-правового регулирования планирования семьи у ВИЧ-инфицированных женщин в Украине**

**Н.Я. Жилка, Е.А. Орлова**

Представленный анализ нормативно-правового регулирования применения методов и средств планирования семьи (ПС) у ВИЧ-инфицированных женщин показал, что оно является недостаточным и требует усовершенствования.

Проанализированные основные нормативно-правовые акты, регулирующие вопросы репродуктивного здоровья и ПС, являются благоприятными для ПС в Украине.

Однако в ходе исследования выявлена необходимость совершенствования отечественного законодательства по обеспечению эффективными услугами ВИЧ-инфицированных женщин с учетом рекомендаций ВОЗ: ПС – это право каждого человека; современные методы контрацепции безопасны и приносят пользу здоровью; контрацепция может снизить частоту использования аборта; результаты ПС превосходят расходы на нее; государственная поддержка ПС.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, планирование семьи, женщины, дети, профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку.

**Problems of legal regulation of family planning in HIV-infected women in Ukraine**

**N. Ya. Zhyhka, O. O. Orlova**

Analyzes the legal regulation of the use of methods and means of family planning to HIV-infected women has shown that it is insufficient and needs improvement.

The basic regulations governing reproductive health and family planning are favorable for family planning in Ukraine.

However, the study found neobhidnyst improvement of national legislation to provide effective services to HIV-positive women with the advice of WHO family planning – the right of every person; modern contraceptive methods are safe and beneficial to health; Contraception can reduce the use of abortion; Family planning results pervazhuyut costs thereof; government support for family planning.

**Key words:** HIV, family planning, women and children, prevention of HIV transmission from mother to child.

**Сведения об авторах**

**Жилка Надежда Яковлевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: zhyhka.nadya@gmail.com

**Орлова Елена Александровна** – Министерство здравоохранения Украины, 01021, г. Киев, ул. Грушевского, 7. E-mail: len-orlov@mail.ru

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Програма дій, адаптована на Міжнародній конференції з питань народонаселення та розвитку / Фонд народонаселення ООН. – К., 1997. – 56 с.
2. ВІЛ-інфекція в Україні: інформ. бюлетень № 41 / МОЗ України. – Київ, 2014. – 95 с.
3. Планирование семьи. – Универсальное руководство для поставщиков услуг по планированию семьи. – ВОЗ, 2008. – 489 с.

*Статья поступила в редакцию 13.07.2015*

# Трубно-перитонеальне безпліддя у шлюбі: значення чоловічого фактора

Л.В. Суслікова, М.В. Поворознюк

Український державний інститут репродуктології НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

У результаті проведеного дослідження встановлено, що при безплідді у шлюбі, зумовленому трубно-перитонеальною патологією у жінок, у 33,6% випадків спостерігаються порушення генеративної функції і у чоловіків. У 51,2% осіб до зниження фертильності призводять інфекційно-запальні захворювання уrogenітальної системи, часто виявляється також і безсимптомне інфікування статевих органів. Ураховуючи негативний вплив інфекційно-запальної патології сечостатевої системи у чоловіків на репродуктивне здоров'я пари, чоловіків необхідно ретельно обстежувати, а за необхідності і кваліфіковано лікувати як у разі хронічних інфекційно-запальних захворювань органів малого таза, так і при трубно-перитонеальному безплідді у жінок.

**Ключові слова:** трубно-перитонеальне безпліддя, чоловіче репродуктивне здоров'я, інфекційно-запальні захворювання статевих органів.

Безпліддя у шлюбі – значуща особистісна, соціальна, демографічна, медико-біологічна проблема сьогодення для багатьох країн світу [2, 10–14, 17]. В Україні, де за офіційними даними 20% подружніх пар страждають на безпліддя [6], за умов економічної і демографічної кризи, а зараз і воєнних дій, ця проблема набуває особливо великого значення [1, 3–5].

Однією з поширених причин розвитку безпліддя у парі є трубно-перитонеальна патологія у жінки. Усунути безпліддя при цьому можливо, використовуючи допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) і, в тому числі, такий метод, як процедуру простого IVF. Саме цим методом передбачається користуватися при наданні медичної допомоги жінкам з двобічною непрохідністю або відсутністю обох маткових труб в межах Державних програм з лікування безпліддя із застосуванням ДРТ, що виконують в Українському державному інституті репродуктології (УДІР). Однією з умов участі пар у таких програмах є відсутність порушень репродуктивної функції у чоловіків, що має бути підтверджено певним обстеженням і, зокрема, наявністю нормальних показників спермограми, виконаної в останні 3 міс.

Чоловіки з цих пар здебільшого вважають себе здатними до батьківства. Особливо наполягають на цьому ті з них, у яких раніше, в теперішньому або попередніх шлюбах, були діти або їхні дружини (партнерки) вагітніли. Утім, частина таких чоловіків буває обстеженою не повністю або занадто давно. До того ж, як з'ясувалося ще на початку виконання програм, дослідження еякуляту у них нерідко виконують некваліфіковано, неправильно оцінюють його результати. Це потребує додатково їхнього обстеження, що й здійснюється нами.

**Мета дослідження:** аналіз стану репродуктивного здоров'я чоловіків з безпліддям у шлюбі, причиною якого вважали трубно-перитонеальну патологію у жінок, та визначення його значення для генеративної здатності пари.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було обстежено 640 чоловіків з пар, причиною безпліддя у яких було визнано трубно-перитонеальну патологію у жінок.

Вік пацієнтів становив від 21 до 56 років, середній вік –  $34,1 \pm 0,24$  року. 70,3% чоловіків перебували у першому шлюбі, 29,7% – у другому. У 53,0% чоловіків було первинне безпліддя у теперішньому шлюбі, у 47,0% – вторинне. Тривалість безпліддя у теперішньому шлюбі сягала 17 років, причому у більшості (64,3%) безпліддя спостерігалася 4 роки і більше. Це було наслідком як пізніх звернень жінок або пар за медичною допомогою, так і відсутності ефекту від лікування, яке частина з них отримувала. Як відомо, за такої тривалості безпліддя ймовірність настання вагітності природним шляхом буває маловірогідною.

Для визначення стану генеративної функції чоловіків, а також причин її порушень провадили:

- детальний збір анамнезу;
- загальний огляд і фізикальне обстеження статевих органів;
- мікроскопічне дослідження еякуляту;
- бактеріологічний посів сперми.

За необхідності додатково виконували:

- мікроскопію уретрального зскрібка і секрету передміхурової залози (ПЗ), спеціальні дослідження для виявлення внутрішньоклітинних збудників – хламідії, уреоплазми, мікоплазми (імуноферментний аналіз, полімеразну ланцюгову реакцію, культуральне дослідження);
- трансректальне УЗД ПЗ, УЗД органів калитки з доплерографією її судин;
- гормональні дослідження для визначення в сироватці крові вмісту тестостерону вільного і загального, лютеїнізувального і фолікулостимулювального гормонів, пролактину та естрадіолу (імуноферментний аналіз, імунохімічне дослідження з електролюмінесцентною детекцією).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень встановлено, що у чоловіків з пар, причиною безплідного шлюбу у яких раніше було визнано лише трубно-перитонеальну патологію у жінок, в 33,6% випадків також спостерігалися порушення репродуктивної функції, про що свідчили явища патоспермії.

У більшості обстежених відзначали зміни еякуляту граничного (53,0%) і субфертильного (37,5%) рівнів, тобто такі, які, ймовірно, можливо усунути. Виражені порушення мали місце у 9,5% пацієнтів. Аспермії та азооспермії виявлено не було. У 15,8% осіб було відзначені тільки запальні зміни сперми (збільшення кількості лейкоцитів, підвищення кількості бактерій, а також аглютинація сперматозоїдів, підвищення в'язкості сперми, незначна кількість лецитинових зерен, наявність слизу); у 30,3% – поєднання запальних з кількісними та якісними змінами показників спермограми.



## Б Е С П Л О Д И Е І П Л А Н И Р О В А Н И Е С Е М Ь І

### Причини порушень репродуктивної функції та їхня частота у чоловіків з безпліддям у шлюбі, зумовленим трубно-перитонеальною патологією у жінок, абс. число (%)

Причина	Частота (n=215)
Запальні захворювання статевих органів: – хронічний простатит – хронічний простатовезикуліт – хронічний простатит в поєднанні з хронічним епідидимітом – хронічний епідидиміт	110 (51,2) 87 (40,5) 9 (4,1) 10 (4,7) 4 (1,9)
Поєднання запальних і незапальних захворювань статевих органів	17 (7,9)
Варикоцеле	34 (15,8)
Варикоцеле в поєднанні з незапальними ураженнями статевих органів або інші незапальні ураження	10 (4,7)
Нездоровий спосіб життя – куріння – зловживання алкоголем – хронічна перевтома та/або часті стреси – поєднання куріння з іншими негативними факторами	11 (5,1) 4 (1,9) 2 (0,9) 2 (0,9) 3 (1,4)
Не визначена	33 (15,3)
Усього	(100,0)

Зіставлення у обстежених показників спермограм з наявністю у них тих чи інших уражень статевих органів, іншої патології, шкідливих звичок з особливостями повсякденної поведінки, що сформувала стиль життя, дозволило визначити найбільш значущі причини порушення репродуктивного здоров'я у чоловіків з безпліддям у шлюбі, зумовленим трубно-перитонеальною патологією у жінок (таблиця).

Як свідчать результати проведеного аналізу, найбільш частою причиною порушень фертильності у цих осіб були запальні, здебільшого, інфекційно-зумовлені захворювання сечостатевих органів і перш за все хронічний простатит. Інфекційно-запальні ураження репродуктивної системи призводили до порушень фертильності у 51,2% пацієнтів.

У 7,9% пацієнтів із безпліддям у шлюбі причиною зниження репродуктивної здатності виступали одночасно як інфекційно-запальні, так і незапальні ураження статевих органів і здебільшого варикоцеле. Той факт, що проведення протизапальної терапії у цих осіб в більшості випадків суттєво покращувало або повністю нормалізувало показники спермограми, свідчить про негативний вплив на стан чоловічої фертильності, передусім, саме запальних захворювань сечостатевої системи.

У 17,0% пацієнтів з патоспермією, не зумовленою запальними ураженнями статевих органів, і у 12,0% осіб з нормозоспермією спостерігалось безсимптомне інфікування органів уrogenітальної системи бактеріальними патогенними агентами. Можна вважати, що достатньо часто до безсимптомного інфікування призводили і внутрішньоклітинні (атипові) патогени. Однак за умовами програм з ДРТ їхнє визначення у всіх чоловіків не проводили; пошук цих збудників здійснювали тільки у тих пацієнтів, у яких атипову флору було виявлено у їхніх жінок.

Як відомо, найбільш доведеним механізмом розвитку безпліддя в парі, що пов'язане з уrogenітальними інфекціями у чоловіка, вважають передачу їх партнерці з подальшим виникненням у неї запального процесу органів малого таза і розвитком непрохідності маткових труб [8, 9, 15]. Тому чоловіки з інфекційно-запальними захворюваннями статевих органів не тільки самі страждають на безпліддя, а й призводять до розвитку його у дружин. Інфекційні ураження сечостатевої системи у чоловіка зумовлюють також ризик для здоров'я і життя майбутньої дитини. У разі запліднення інфікованою спермою можливе інфікування ембріона, виникнення внутрішньотрубно-інфекції і вад розвитку у плода, мимовільних викиднів [16,18].

Нами було з'ясовано, що чимала кількість чоловіків не знала про наявність у них інфекційно-запальної патології і своєчасно не лікувалася.

Так, більше ніж у половини (56,1%) пацієнтів з безплідним шлюбом, пов'язаним з трубно-перитонеальним фактором у жінок, хронічний простатит, вперше було виявлено нами. Низький рівень діагностики до звернення в УДІР цього поширеного захворювання, як і деякої іншої патології, був зумовлений, з одного боку, безсимптомними або малосимптомними їхніми проявами, що не спонукало хворих до активних звернень, а з іншого – дуже рідкими або неякісними профілактичними оглядами чоловіків та низьким рівнем надання їм медичної допомоги у зв'язку з безпліддям в парі.

Слід зауважити, що у кожній четвертій особі з хронічним простатитом спостерігалися також сексуальні порушення: скорочення фрікційного періоду статевих актів, стертість оргастичних відчуттів під час еякуляції та зменшення сексуального потягу. У деяких випадках статевий акт ставав дуже коротким, що призводило до відсутності отримання задоволення жінкою. Чоловіки рідко пов'язували порушення сексуальної функції з наявністю у них серйозної патології. Відновлення внаслідок терапії спроможності здійснювати повноцінний статевий акт, який задовольняв обох партнерів, стало значущим стимулом для проведення лікування в повному обсязі і завершення його на стадії стійкої клініко-лабораторної ремісії. Водночас, успішне лікування хронічного простатиту, що було підтверджено як покращанням самопочуття чоловіків, так і відсутністю у них запальної лейкоцитарної реакції в секреті ПЗ, у більшості осіб призводило і до нормалізації показників спермограми, що суттєво збільшувало можливість ефективного використання ДРТ.

У 15,8% чоловіків з безпліддям у шлюбі, зумовленим трубно-перитонеальною патологією у жінок, причиною порушень фертильності було варикоцеле. Нерідко це захворювання призводило до зниження дітородної функції і у поєднанні з інфекційно-запальною патологією, і разом з іншими незапальними ураженнями сечостатевої системи – сперматоцеле, водяною яєчка, видаленою пахвинною кілою тощо. Водночас досить часто, як за наявності варикоцеле, так і його поєднання з іншою патологією, репродуктивний потенціал у пацієнтів був збереженим.

У результаті аналізу дії тих чи інших чинників на репродуктивну функцію в осіб з варикоцеле нами було визначено, що додатковими факторами негативного впливу на фер-

тильність при цьому захворюванні є інфекційно-запальна патологія уrogenітальної системи, куріння, а також вік понад 40 років [7].

У 5,1% чоловіків з безплідним шлюбом причиною зниження генеративної здатності було визнано куріння, зловживання алкоголем, хронічну перевтому, недостатній сон, часті стреси та поєднання цих факторів.

У 15,3% чоловіків причину порушень дітородної функції при безплідному шлюбі встановлено не було. Цей показник, вірогідно, міг би бути більш низьким, але в низці випадків чоловіки, дізнавшись про те, що їхні пари не можуть бути включеними до програми з ДРТ, не були готові для подальшого обстеження.

Таким чином, проведена робота показала, що при безплідді у шлюбі, зумовленому перш за все двобічною трубно-перитонеальною патологією у жінок, в третині випадків мають місце порушення фертильності і у чоловіків.

Можна вважати, що зниження репродуктивної здатності у чоловіків з безпліддям у шлюбі, зумовленим, передусім, трубно-перитонеальною патологією у жінок, в цілому буває більш частими. Однак за наявності у чоловіків очевидних пошкоджень статевих органів та/або патоспермії, подружжям відмовляють у спрямуванні їх до Державних програм з ДРТ. Можливо, що в таких ситуаціях пари і самі не звертаються за подібною медичною допомогою.

Особливе занепокоєння викликає той факт, що у 59,1% осіб з патоспермією виявляють інфекційно-запальні захворювання сечостатевих органів, а також часто має місце безсимптомна бактеріоспермія, як за наявності патологічних змін еякуляту, не пов'язаних із запальними захворюваннями, так і при нормозоспермії. Не знаючи про таку патологію, вважаючи себе здоровими, чоловіки не лікуються. Нелікована уrogenітальна інфекція у них може призводити до виникнення та підтримки інфекційно-запальних захворювань органів малого таза у жінок, не дозволяє ефективно їх усунути, що в кінцевому рахунку призводить до розвитку трубно-перитонеального безпліддя.

З урахуванням викладеного вище, слід зробити висновки, що чоловіки з безпліддям у шлюбі, зумовленим, перш за все, репродуктивними розладами у жінок, потребують тако-

го самого високопрофесійного обстеження, а за необхідності і лікування, як й інші пацієнти з безпліддям.

При оцінюванні стану репродуктивного здоров'я у таких осіб передусім слід провадити ретельний пошук інфекційно-запальної патології статевих органів.

Вважаємо за доцільне рекомендувати всім чоловікам з безплідним шлюбом проведення мікроскопії уретрального зскрібка та бажано секрету ПЗ, бактеріологічного дослідження еякуляту, а також діагностики внутрішньоклітинних (атипових) інфекцій. Безумовно, це призведе до подорожчання обстеження з приводу безпліддя, але водночас дозволить значно покращити наслідки лікування та, не виключно, зробить його більш економічним.

При встановленні у чоловіка діагнозу інфекційно-запального захворювання або виявленні патогенів, що можуть його спричиняти, необхідне високопрофесійне лікування, яке враховує також результати обстеження дружини (статевої партнерки).

З метою профілактики розвитку трубно-перитонеального безпліддя у жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза треба так само ретельно обстежувати, а за необхідності адекватно лікувати і їхніх чоловіків.

## ВИСНОВКИ

У разі безпліддя у шлюбі, зумовленого трубно-перитонеальною патологією у жінок, у 33,6% випадків спостерігаються порушення генеративної функції і у чоловіків. У 51,2% осіб до зниження фертильності призводять інфекційно-запальні захворювання уrogenітальної системи, часто виявляється також і безсимптомне інфікування статевих органів.

Інфекційно-запальні ураження сечостатевої системи у чоловіків негативно впливають на репродуктивне здоров'я не тільки у них самих, а й у жінок, призводячи до розвитку трубно-перитонеального безпліддя. У разі запліднення інфікованою спермою виникає вірогідність інфікування ембріона, внутрішньоутробної інфекції, вад розвитку плода і невиношування вагітності. Ураховуючи це, у разі як хронічних інфекційно-запальних захворювань малого таза, так і при трубно-перитонеальному безплідді у жінок, слід ретельно обстежувати, а за необхідності кваліфіковано лікувати чоловіків.

### Трубно-перитонеальное бесплодие в браке: значение мужского фактора Л.В. Сусликова, М.В. Поворознюк

В результате проведенного исследования установлено, что при бесплодии в браке, обусловленном трубно-перитонеальной патологией у женщин, в 33,6% случаев наблюдаются нарушения генеративной функции и у мужчин. У 51,2% пациентов к снижению фертильности приводят инфекционно-воспалительные заболевания уrogenітальной системы, часто также выявляется и бессимптомное инфицирование половых органов. Учитывая негативное влияние инфекционно-воспалительной патологии мочеполовой системы у мужчин на репродуктивное здоровье пары, мужчин необходимо тщательно обследовать, а при необходимости и квалифицированно лечить как в случае хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, так и при трубно-перитонеальном бесплодии у женщин.

**Ключевые слова:** трубно-перитонеальное бесплодие, мужское репродуктивное здоровье, инфекционно-воспалительные заболевания половых органов.

### Tuboperitoneal infertility in marriage: the impact of the male factor L.V. Suslikov, M.V. Povoroznyuk

In the result of a study, among all the couples analysed who have infertility in marriage, for every woman with a tuboperitoneal disorder the man had infringement of generative function in 33,6% of cases. 51,2% of patients have lower fertility rates caused by infectious and inflammatory diseases of the urogenital system, there are also often detected asymptomatic infection of genital organs. Taking into account the negative impact of infectious and inflammatory diseases of the genitourinary men's system on the reproductive health of a couple, men need to be examined carefully and, if necessary, be treated professionally as in the case of chronic infectious and inflammatory diseases of the pelvic organs, and at tuboperitoneal infertility in women.

**Key words:** tuboperitoneal infertility, male reproductive health, infectious and inflammatory diseases of the genital organs.

## Сведения об авторах

Сусликова Лидия Викторовна – Украинский государственный институт репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, ул. Героев Сталинграда, 16

Поворознюк Михаил Владимирович – Украинский государственный институт репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, ул. Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-91-55

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авраменко Н.В. Аспекты репродуктивного здоровья населения Украины / Авраменко Н.В., Барковский Д.Е. // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 71–73.
2. Божедомов В.А. Андрологические аспекты организации помощи бездетным парам / В.А. Божедомов, И.М. Рохликов, А.А. Третьяков // Кремлиевская медицина. Клинический вестник. – 2013. – № 3. – С. 121–125.
3. Ворник Б.М. Сексуальность и репродуктивность мужчин в Украине: социально-клинические параллели / Ворник Б.М. // Здоровье мужчины. – 2012. – № 3. – С. 64–68.
4. Горпинченко И.И. Бесплодный брак в Украине. Новые реальности / И.И. Горпинченко, О.Д. Никитин // Здоровье мужчины. – 2010. – № 3. – С. 184–190.
5. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя. Навчальний посібник / за ред. проф. Ф.В. Дахна, чл.-кор. НАМН України проф. В.В. Камінського та проф. О.М. Юзюка. – К., 2011. – 338 с.
6. Копков В.С. Допоміжні репродуктивні технології у вирішенні демографічних проблем. Правові аспекти / Копков В.С., Цанько І.І. // Мед. аспекти здоров'я жінки. – 2013. – № 4 (68). – С. 55–57.
7. Поворознюк М.В. Варикоцеле как причина нарушения фертильности у мужчин с бесплодием в браке / М.В. Поворознюк // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2014. – № 5. – С. 139–146.
8. Сухих Г.Т. Мужское бесплодие / Г.Т. Сухих, В.А. Божедомов. – М.: Эксмо, 2009. – 240 с.
9. Чоловічий фактор у патогенезі жіночого непліддя / Гаврилюк А.М., Чоп'як В.В., Наконечний А.Й., Курпіш М. // Мед. аспекти здоров'я жінки. – 2011. – № 8 (49). – С. 5–12.
10. Юшко Е.И., Бондарев А.В., Строчкин А.В. Мужская infertility в бесплодных браках // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2011. – № 4. – С. 108–114.
11. Farhi J. Distribution of causes of infertility in patients attending primary fertility clinics in Israel / Farhi J., Ben-Haroush A. // Isr Med Assoc J. – 2011. – Vol. 13 (1). – P. 51–54.
12. Moyo S. Indigenous knowledge systems and attitudes towards male infertility in Mhondoro-Ngezi, Zimbabwe / Moyo S. // Cult Health Sex. – 2013. – Vol. 15 (6). – P. 667–679.
13. Niederberger CS. The field of male infertility moves fast! / Niederberger CS. // Urol Clin North Am. – 2014. – Vol. 41 (1). – P. XVII
14. Nieschlag E. Male infertility: recent developments / Nieschlag E. – Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. – 2013. – Vol. 56 (12). P. 1619–1627.
15. Ochsendorf F.R. Уретрит, захворювання, передаючися половим путем, и синдром приобретенного иммунодефицита / Ochsendorf F.R. // Клиническая андрология: под ред. В.-Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 416–430.
16. Possible fetal determinants of male infertility / Juul A, Almstrup K, Andersson AM et al // Nat Rev Endocrinol. – 2014. – Vol. 10 (9). – P. 553–562.
17. Schill W.B. Андрология: определение, клинические аспекты и распространенность андрологических нарушений / Schill W.B., Comhaire F.H., Hargreave T.V. // Клиническая андрология: под ред. В.-Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 19–23.
18. Treatment of male infertility / Palermo GD, Kocent J, Monahan D. et al // Methods Mol Biol. – 2014. – Vol. 1154. – P. 385–405.

Статья поступила в редакцию 08.07.2015

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

НЕОБЪЯСНИМЫЕ ПРИСТУПЫ ПАНИКИ – ПОВОД ОБРАТИТЬСЯ К КАРДИОЛОГУ

На первый взгляд рекомендация записываться на прием к кардиологу, а не к психиатру при появлении панических атак кажется странной. Однако ученые обнаружили, что приступы немотивированной паники связаны с риском развития инфаркта.

Ведущим симптомом во время развития так называемой панической атаки является внезапное появление чувства страха или сильной тревоги, для появления которых нет никаких причин.

Однако кроме этого для постановки диагноза "паническая атака" необходимо наличие еще нескольких симптомов - например учащенного пульса, затрудненного дыхания, боли или дискомфорта в левой части грудной клетки, покалывания в конечностях и многих других.

Врачи считают, что эти тягостные симптомы свидетельствуют о нару-

шениях в работе вегетативной нервной системы: они не являются проявлениями соматических заболеваний и специфическому лечению не подлежат.

Но взгляд на панические атаки как на проявление нарушений в работе нервной системы и заболевания относительно "безобидное" может измениться после публикации результатов исследования, которое провели австралийские ученые из университета города Аделаида (University of Adelaide).

Они провели мета-анализ 12 научных работ, выполненных учеными из других стран, с общим числом участников более 1 миллиона.

В этой большой группе было выявлено 58 000 случаев заболевания ишемической болезнью сердца.

Анализ данных показал, что наличие панических атак было связа-

но с последующим повышением риска развития ИБС на 47%, а риск развития смертельно опасного инфаркта миокарда у участников, перенесших несколько панических атак, повышался на 36%.

Поэтому ученые из Аделаиды и рекомендуют всем, кто впервые перенес панический приступ, обязательно посетить терапевта или кардиолога для проверки состояния своей сердечно-сосудистой системы.

"Можно также предполагать что, по крайней мере, в некоторых случаях врачи принимают за панические атаки симптомы сердечного заболевания", - комментирует руководитель этого исследования профессор Гэри Уиттерт (Gary Wittert).

Источник: [www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)

# Саркомы матки (заболеваемость, клиника, диагностика)

**Е.В. Симончук, А.Б. Бойко**

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

На основании данных литературы о саркомах матки проведен анализ частоты заболеваемости, рассмотрены особенности клинических проявлений с учетом гистологического типа, трудности дооперационной диагностики, этапы диагностического скрининга.

**Ключевые слова:** злокачественные мезенхимальные опухоли матки, заболеваемость, клиника, диагностика.

Злокачественные мезенхимальные опухоли матки – саркомы матки (СМ) – составляют 4–5% злокачественных новообразований матки [1].

Саркомы тела матки составляют 90% сарком половых органов, остальные 10% приходятся на саркомы яичников, шейки матки, маточных труб, влагалища [9].

Сведения о заболеваемости СМ в Украине, как и во многих экономически развитых странах мира, основываются на данных крупных онкологических центров. Ежегодно в среднем регистрируется 17 первичных больных СМ в НИР, по данным РОНЦ им. Блохина РАМН – 16 [5]. В западных странах заболеваемость составляет 1,0–1,5 на 100 000 женщин в год [11]. В США частота СМ равна 17,1 на 1 млн женского населения [9].

Невысокая частота возникновения СМ не способствует проведению рандомизированных исследований. Трудности анализа структуры заболеваемости связаны также с изменением и разработкой новых классификаций СМ. Современные представления о развитии опухолевого процесса основаны на большом клиническом опыте, однако результаты экспериментальных исследований не позволяют в полной мере в клинической онкологии обосновывать долгосрочный прогноз.

*К факторам риска относятся:* поздняя менопауза (после 55 лет), быстрорастущая миома матки (увеличение размеров на 5–6 нед гестации за текущий год), ионизирующее излучение, лучевая терапия (ЛТ), применяемая при различных заболеваниях, таких, как рак тела матки, шейки матки, грудной железы, злокачественных лимфомах. При этом радиоиндуцированные саркомы встречаются в 5–30% наблюдений, представлены злокачественными смешанными опухолями, имеют крайне агрессивное течение, неблагоприятный прогноз [1]. Также многими авторами отмечено, что СМ встречаются чаще у женщин африканского происхождения [12]. Использование тамоксифена более 5 лет ассоциировано с возникновением СМ (17 на 100 000 женщин) [10].

*По отношению ко всем гистотипам саркомы сочетание с миомой отмечается практически в 58% случаев (Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф., 1996).*

В настоящее время используют морфологическую классификацию сарком тела матки 2003 г. пересмотра. Мезенхимальные опухоли тела матки развиваются из тканей мезодермального происхождения или дифференцируются в этом направлении. Дифференцировка осуществляется в сторону эндометриальных стромальных клеток или гладкомышечных клеток миометрия. Одновременно возможно появление и гетерологических тканей, т.е. мезенхимальной ткани, что в теле матки отсутствует в норме. В этом случае в опухоли наблюдаются разнообразные дифференцировки в виде глад-

ких и поперечно-полосатых мышечных волокон, эмбрионального хряща, костной ткани, также напоминающих эмбриональные зачатки на различных этапах зрелости.

Наиболее часто встречаются гистологические типы СМ: лейомиосаркома (ЛМС) 40–60%, эндометриальная стромальная саркома (ЭСС) наблюдается в 15–45%, карциносаркома (КС) – 3–5%, другие морфологические типы (рабдомиосаркома, ангиосаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, липосаркома, хондросаркома и др.) – 5% случаев.

*Клинические проявления СМ* – кровотечение по типу метроррагии отмечено у 62% больных, боль схваткообразного, ноющего характера внизу живота – у 43% больных, бели – у 12% больных. Нередко пациентки жалуются на чувство распирания, увеличение живота. Иногда единственным проявлением заболевания может быть повышение СОЭ. Нередко единственным симптомом заболевания может быть длительный субфебрилитет или гектическая температура, часто на прием к клиническому онкологу пациентка поступает после консультации специалистами септического центра.

По мере распространения процесса нарастает слабость, наблюдается потеря массы тела, анемия, кахексия. Клинические проявления СМ также зависят от гистологического типа и имеют ряд особенностей.

Одним из наиболее сложных разделов клинической онкологии является изучение ЛМС. В США заболеваемость ЛМС составляет 0,64 на 100 000 женщин [5]. Встречается ЛМС у 1–5 из 1000 больных, оперированных по поводу миомы матки, в том числе быстро растущей. В ГУ РОНЦ им. Блохина РАМН ежегодно регистрируют в среднем 8 первичных больных ЛМС. Опухоль локализуется преимущественно в теле матки (91,4%), в шейке матки – 8,6%. Морфологически выделяют: эпителиоидный и миксоидный варианты ЛМС, гладкомышечную опухоль неопределенного злокачественного потенциала [4].

Средний возраст больных – 45–55 лет. Следует отметить, что 43% пациенток находятся в репродуктивном возрасте, 22,3% – перименопаузальный и 34,7% – в постменопаузальный периоды жизни. Нарушение менструального цикла отмечено у 19,2% пациенток.

ЛМС развивается из мышечной ткани, чаще представляют собой единичные узлы, располагающиеся интрамурально, субсерозно либо субмукозно. В 73,8% случаев подтверждено развитие ЛМС на фоне миомы матки. Около 2/3 ЛМС располагаются интрамурально, 10% – субмукозно, 1/10 – субсерозно [5]. ЛМС может развиваться и в неизменной матке или в любой части фиброматозного узла, но чаще в его центре [1].

Клинические проявления зависят от локализации и темпа роста опухолевого узла. При субмукозных узлах характерны ациклические кровотечения, боль внизу живота. При интрамуральном расположении узла – боль внизу живота с последующим нарушением функции смежных органов по мере увеличения узла и компрессии, метроррагии бывают значительно реже. Болевой синдром также чаще связан с быстрым ростом матки при субсерозно-интерстициальном расположении узлов. Бессимптомное течение заболевания отмечено у 4,2% пациенток.



*Эндометриальная стромальная саркома* исходит из стромы слизистой оболочки тела матки. В США частота ЭСС составляет 1,9 на 1 млн женского населения [3]. В РОНЦ им. Блохина РАМН ежегодно регистрируется приблизительно 4–5 первичных больных ЭСС матки. Морфологически выделяют: эндометриальный стромальный узел, эндометриальную стромальную саркому низкой степени злокачественности, недифференцированную стромальную саркому [4]. Средний возраст больных – 45–50 лет. ЭСС чаще наблюдается у женщин репродуктивного возраста и составляет 59,2%. В 58% случаев подтверждено сочетание ЭСС с миомой матки.

По клиническому течению – ЭСС матки низкой степени злокачественности (СЗ) отличается от недифференцированной СМ (НСМ) [8]. Основными симптомами являются: кровотечение из половых путей у 54,3% пациенток, причиной которого послужило наличие опухоли на фоне гиперплазированного или атрофичного эндометрия; «быстрый» рост матки у 29,1%, что сопровождался болевым синдромом. Пациентки с ЭСС матки нередко отмечали длительный субфебрилитет как единственную жалобу.

ЭСС с низкой СЗ – медленно растущие опухоли, лишь у 1/3 пациенток к моменту установления диагноза наблюдались распространенный процесс в отличие от НСМ, где в большинстве случаев наблюдались метастазы [3].

*Карциносаркома (злокачественная мюллерова смешанная опухоль, метастатический рак)* – двухкомпонентная эпителиально-мезенхимальная опухоль [4]. Локализуется обычно в области дна или верхней трети задней стенки матки. Известны диффузные формы с распространением по внутренней поверхности матки; чаще в виде полиповидного или гроздьевидного образования.

Средний возраст больных – 55–65 лет, только 5% пациенток составили женщины до 50 лет. У больных КС часто встречаются нарушения углеводного и жирового обмена. Избыточная масса тела, сахарный диабет сочетаются с гипертонической болезнью. Миома матки как сопутствующее заболевание отмечается у 23,9% больных КС.

Кровотечение из половых путей обусловлено распадом опухоли – наблюдается у 80–90% пациенток. Реже отмечается боль внизу живота. Полиповидные саркомы у 50% пациенток при осмотре в зеркалах видны в канале шейки матки. Нередко пациентки поступают в специализированный стационар с жалобами на увеличение живота в объеме за счет асцита на фоне канцероматоза брюшины (распространенный процесс), что свидетельствует также об агрессивном течении заболевания [8]. Отличается КС высокой степенью злокачественности.

*Ранняя диагностика СМ* одна из главных проблем в онкогинекологии. Около 60% пациенток поступают в специализированные лечебные учреждения с далеко зашедшими стадиями заболевания [5]. По данным клиники РОНЦ каждая четвертая больная ЛМС на момент обращения к врачу имеет распространенный опухолевый процесс.

В то же время каждой третьей пациентке с диагнозом ЛМС проводили нерадикальное хирургическое лечение (консервативная миомэктомия, надвлагалищная ампутация матки) в гинекологическом стационаре по поводу миомы матки. Частота диагностических ошибок высока и при ЭСС. Все изложенное выше свидетельствует о неадекватной диагностике до операции и об отсутствии онконастороженности у гинекологов. *Нарастающая слабость и анемия, не связанные с маточным кровотечением, быстрый рост миомы с увеличением болевого синдрома или быстрый рост миомы в менопаузе, как и длительный субфебрилитет, – остаются не оценены должным образом как проявление основного заболевания – СМ.*

Клинические методы исследования, такие, как гинекологический анамнез, физикальный осмотр, состоящий из визуального осмотра вульвы, влагалища и шейки матки в зеркалах и бимануального влагалищного исследования позволяют лишь заподозрить злокачественную опухоль половых органов.

К дополнительными методами исследования относятся ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) [7].

Многочисленные попытки использования эхографии для дифференциальной диагностики миомы и СМ провели к выводу об идентичности эхографической картины СМ и миомы матки. В то же время, выявлен ряд «эхографических маркеров», заставляющих заподозрить СМ и провести углубленное исследование таких показателей, как: быстрый рост узла, рост узла в менопаузе, нечеткий контур узла, дольчатое строение узла, зоны сниженной эхогенности в узле без признаков акустического усиления, анэхогенные включения неправильной формы в узле без клиники нарушения питания, участки повышения эхогенности в узле, особенно в центральных отделах.

Использование трансвагинальной эхографии в сочетании с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) и доплерометрией позволило оценить направление, скорость, характер кровотока в опухолевом образовании, а также определить тип васкуляризации.

Система васкуляризации опухоли представлена множеством мелких, аномальных по форме и расположению сосудов, хаотично разбросанных в пределах опухолевых тканей. Кровоток в этих сосудах характеризуется крайне низким сосудистым сопротивлением, высокой скоростью и разнообразным направлением [2]. Изображение *внутриопухолевого кровотока* характеризовалось множеством сигналов от сосудов *по периферии и в центре опухолевого образования*, высокой плотностью цветовых сигналов. «Мозаичность» и яркость цветового сигнала формы картирования свидетельствовало как о высокой скорости, так и неоднородности внутриопухолевого кровотока, появлении недифференцированных капилляров и синусоидов, артериовенозных анастомозов, лишенных гладкомышечной ткани.

Рядом авторов (А. Kurjak, S. Kupesik, K. Nata) для использования в качестве дифференциально-диагностических критериев миомы и СМ были предложены как индекс резистентности (ИР), так и максимальная систолическая скорость (МАК) внутриопухолевого кровотока [11]. Е.Д. Лютая получила следующие показатели МАК: пролиферирующая миома – 29,6 см/с, СМ – 67,4 см/с. ИР составил при простой миоме – 0,61, при пролиферирующей миоме – 0,45, при СМ – 0,35 [2]. Предложены пороговые значения ИР – 0,40, МАК – 45 см/с в дифференциальной диагностике миомы и СМ. Чувствительность составляет – 100%, специфичность – 89,6%.

Однако определить тип опухоли (доброкачественная или злокачественная) при помощи УЗИ не всегда представляется возможным в трудных диагностических случаях (Торчинов А.М., 2001; Зуев В.М., 2000).

МРТ органов малого таза позволяет проводить дифференциальную диагностику между миомой матки и СМ. Информативность метода – 97,7%.

Таким образом, **использование этапности диагностического скрининга: выявление клинико-анамнестических особенностей, трансвагинальной эхографии в сочетании с ЦДК и доплерометрией, МРТ органов малого таза – позволяет избежать диагностических ошибок в дифференциальной диагностике миом и СМ.**

*Основным методом дооперационной диагностики является*

морфологический, материалом для которого служит соскоб раздельного диагностического выскабливания. Информативность данного метода при ЭСС и КС составила – 56,8–79,4%. При развитии ЛМС – дооперационный, морфологически верифицированный диагноз установлен у 13,8% больных. У 9,8% диагноз ЛМС матки установлен при повторном выскабливании полости матки. Таким образом, диагностическое выскабливание матки у большинства больных с ЛМС не дает возможности верифицировать диагноз до операции.

КТ трех отделов (органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза) с контрастированием (внутривенным,

пероральным) чаще используется в онкогинекологии при верифицированной СМ с целью уточнения степени распространения процесса и последующего стадирования.

Таким образом, использование в клинической работе разработанных *этапов диагностического скрининга*: выявление клинико-анамнестических особенностей, трансвагинальной эхографии в сочетании с ЦДК и доплерометрией, МРТ органов малого таза даже при отсутствии возможности верификации диагноза до операции позволяет диагностировать СМ и в дальнейшем провести адекватное лечение.

**Саркомы матки (захворюваність, клініка, діагностика)**

**О.В. Симончук, Г.Б. Бойко**

На основе данных литературы про саркомы матки проведено анализ частоты захворюваності, розглянуто особливості клінічних проявів з урахуванням гістологічного типу, труднощі доопераційної діагностики, етапи діагностичного скринінгу.

**Ключові слова:** злоякісні мезенхімальні пухлини матки, захворюваність, клініка, діагностика.

**Uterine sarcoma (incidence, clinic, diagnostics)**

**E.V. Symonchuk, A.B. Boyko**

On the bases of literature about Uterine sarcoma we analyzed incidence, the features of clinical manifestation in view of the histological type, the difficulty of preoperative diagnosis and diagnostic screening stages.

**Key words :** uterine sarcoma, incidence, clinic, diagnostics.

**Сведения об авторах**

**Симончук Елена Владимировна** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

**Бойко Анна Борисовна** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Божман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб: Фолиант, 2002. – С. 540.
2. Допплерография в гинекологии / Под редакцией Зыкина Б.И., Медведева М.В. 1-е издание. – М.: РАВУЗДПГ, Реальное время, 2000.
3. Завольская Ж.А., Кузнецов В.В., Лазарева Н.И., Кедрова А.Г. и др. Факторы прогноза и тактика лечения больных эндометриальными стромальными саркомами матки // Сибирский онкологический журнал, 2008. – № 3 (27). – С. 16–20.
4. Климашевский В.Ф., Туркевич Е.А. Морфологическая классификация сарком тела матки // Практическая онкология, 2008. – Т. 9, № 3. – С. 125–131.
5. Козаченко В.П. Клиническая онкология. – 2005. – С. 178–220.
6. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов: клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – С. 68–118.
7. Шевцов С.Э. Современные методы диагностики объемных образований матки и придатков. Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – С. 131.
8. Ульрих Е.А. Особенности лечения сарком матки // Практическая онкология, 2013. – Т. 14, № 2. – С. 127–134.
9. Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Саркомы женских половых органов // Диагностика и лечение. Клиническая онкология (избранные лекции) Под ред. Моисеенко В.М., Урманчеева А.Ф., в 2-х томах. – СПб.: Изд. дом. СПбМАПО. – 2006. – С. 127–143.
10. Duong L.M., et al., Trends in endometrial cancer incidence rates in the United States, 1999–2006. J Womens Health (Larchmt). 20(8). – P. 1157–63.
11. Kurjak A., Kupesik S., (Ed.) An atlas of transvaginal color Doppler. Second edition.// The Parthenon publishing group. New York. London. 2000.
12. Petru E., Jonat W., Fink D., Kochli O. Praxibuch Gynakologische Onkologie. Springer. Heidelberg 2009. S.53–64.

Статья поступила в редакцию 30.06.2015

# К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

- 1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2-х экземплярах, подписанных всеми авторами.**
  - 2. Каждый автор должен указать свои данные** (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
  - 5. Ф.И.О. автора, название статьи, резюме и ключевые слова подаются на русском, украинском и английском языках.**
  - 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 разгружена 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.
  - На обратной стороне иллюстрации необходимо указать порядковый номер, «верх» либо «низ».
  - 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 быть в формате EPS, TIF или JPEG и иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
- Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.
  - Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.
  - В статье не допускаются сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.
  - Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.
  - Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.
  - При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.
  - Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.
  - Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

**Статьи просим присылать на адрес:**

Адрес: 03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;  
e-mail: office@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 220-15-41, 220-15-43.

# ЦИПРОЛЕТ® А

ЦИПРОФЛОКСАЦИН 500 мг + ТИНИДАЗОЛ 600 мг



**Комбинированная терапия  
аэробно-анаэробных  
и протозойных инфекций**

№ UK/11851/01/01; Приказ МЗУ от 22.11.2011 № 810

8 CIPA- 07.07.2016Rx2

Выдержка из инструкции к медицинскому применению.

**Состав:** действующие вещества: Ципрофлоксацин + Тинидазол; 1 таблетка содержит ципрофлоксацина гидрохлорида в пересчете на ципрофлоксацин 500 мг и тинидазола 600 мг.

**Фармакотерапевтическая группа.** Комбинированные антибактериальные средства. Фторхинолоны в комбинации с другими антибактериальными средствами. Код АТС J01R A04.

**Показания:** Инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами, включая смешанные аэробно-анаэробные инфекции, протозойные инфекции: дыхательных путей – плеврит, эмпиема плевры, абсцесс легких; ЛОР-органов – хронический синусит, мастоидит; кожи и мягких тканей – инфицированные язвы, абсцессы, целлюлит, инфекции мягких тканей у больных сахарным диабетом; желудочно-кишечного тракта – бактериальная диарея, дизентерия, амебиаз, другие смешанные инфекции желудочно-кишечного тракта; интраабдоминальные инфекции; гинекологические инфекции; инфекции костей – хронический остеомиелит; стоматологические инфекции.

Абстрактный образ супергероя иллюстрирует эффективность антибактериальной терапии.

Информация о лекарственном средстве предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции к медицинскому применению.

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство «Др. Редди'с Лабораторис Лимитед», Столичное шоссе, 103, оф. 11-Б, г. Киев, Украина, 03131, тел. +380442075197

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или к другим фторхинолонам, повышенная чувствительность к тинидазолу или к другим производным 5-нитроимидазола, беременность и период кормления грудью, детский возраст.

**Побочные реакции:** Тошнота, диарея, рвота, диспепсические явления, абдоминальная боль, обложенный язык, глоссит, стоматит, головокружение, расстройство сна, жажда, спутанность сознания, мигрень, галлюцинации, повышенная потливость, парестезии, эмоциональные нарушения (беспокойство, страх, тревога), нарушение сна, судороги, гиперестезия, депрессия, тремор, неустойчивая походка, психоз, повышение внутричерепного давления, атаксия, дергание, головная боль, периферическая нейропатия, сенсорные нарушения, эозинофилия, артралгии, миалгии, потемнение мочи, и др.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 1 блистера в коробке.

**Категория отпуска.** По рецепту.



# Дуфастон®

дидрогестерон

Дбає про адекватний кровотік плаценти, що сприяє пологам у строк\* 1-3

## Показання<sup>4</sup>

- Загрозливий і звичний аборт, пов'язаний з прогестероновою недостатністю
- Безпліддя, викликане лютеїною недостатністю
- Нерегулярні менструальні цикли, дисменорея, ендометріоз, Дуфастон® можна застосовувати як циклічний додаток до терапії естрогенами у жінок з інтактною маткою: для попередження гіперплазії ендометрія в період менопаузи, при дисфункціональних маткових кровотечах, при вторинній аменорей

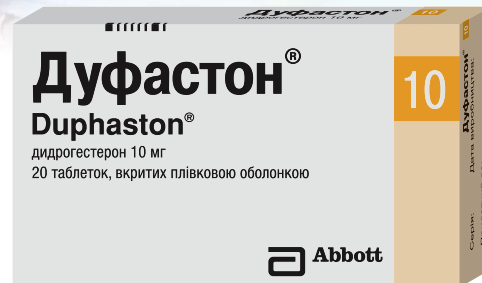
\*при ранньому призначенні пацієнткам із загрозливим абортom чи звичним викидком при доведеній прогестеронової недостатності

## Скорочена інформація про препарат Дуфастон®

РП в Україні: UA/3074/01/01 від 14.12.2012. Склад, 1 таблетка містить 10 мг дидрогестерону. Код АТС. G03D B01. Гормони статевих залоз і препарати, які застосовуються при патології статевої системи. Побічні: прегнадіна. Гестагени. Показання: загрозливий і звичний аборт, пов'язаний з прогестероновою недостатністю; безпліддя, викликане лютеїною недостатністю; нерегулярні менструальні цикли; дисменорея; ендометріоз; Дуфастон® можна застосовувати як циклічний додаток до терапії естрогенами у жінок з інтактною маткою: для попередження гіперплазії ендометрія в період менопаузи, при дисфункціональних маткових кровотечах, при вторинній аменорей. Застосування в період вагітності та годування груддю. Більше 9 мільйонів вагітних жінок приймали дидрогестерон. Донині не виявлено доказів шкідливого впливу дидрогестерону при застосуванні в період вагітності. Не слід приймати Дуфастон® під час годування дитини груддю. Особливості застосування. У випадку звичного або загрозливого абортu необхідно визначити життєздатність плоду, щоб переконатися, що вагітність триває. Перед початком застосування дидрогестерону для лікування патологічної кровотечі слід з'ясувати причину кровотечі. В перші місяці лікування можуть виникати кров'яні кровотечі або кров'яні виділення. Якщо будь-яке з наступних порушень відбувається вперше або погіршується під час застосування препарату, має бути розглянуто питання про припинення лікування: надзвичайно сильний головний біль, мігрень або симптоми, які можуть указувати на шемію головного мозку; значне підвищення артеріального тиску; появлення венозної тромбоемболії. Діти. Не рекомендовано призначати препарат дітям через недостатність даних про безпеку і ефективність. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дані досліджень *in vitro* свідчать, що дидрогестерон та його основний метаболіт дідгидродидрогестерон можуть метаболізуватися із ферментами цитохрому P 450. Тому метаболізм дидрогестерону може прискорюватися при одночасній терапії з антиконвульсантами (фенобарбітал, феноїтон, карбамазепін), протимікробними препаратами (рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренц) та фітопрепаратами, що містять звіробій. Спосіб застосування та дози. Для попередження гіперплазії ендометрія в період менопаузи: протягом кожного з 28-денного циклу терапії естрогенами приймати самостійно протягом перших 14 днів і протягом наступних 14 днів приймати 1 або 2 таблетки, що містять 10 мг дидрогестерону, додатково до терапії естрогенами. Дисфункції маткової кровотечі: 2 таблетки Дуфастон® протягом 5-7 днів у поєднанні з естрогеном. З метою профілактики подальшого виникнення кровотечі Дуфастон® призначається по 1 таблетці на день з 11-го по 25-й день циклу. При кістоційній геморагічній метроррагії призначати 1 таблетку Дуфастон® на день з 11-го по 25-й день циклу. Вторинна аменорея: для лікування одночасно необхідно призначати естроген з 1-го по 25-й день циклу, з 11-го по 25-й день у поєднанні з 1 таблеткою Дуфастон® на день. Нерегулярні менструальні цикли: довжина циклу 28 днів може бути досягнута шляхом призначення 1 таблетки Дуфастон® на день з 11-го по 25-й день циклу. Ендометріоз: від 1 до 3 таблеток Дуфастон® на день з 5-го по 25-й день циклу або протягом всього циклу. Дисменорея: від 1 до 2 таблеток Дуфастон® на день з 5-го по 25-й день циклу. Безпліддя, викликане лютеїною недостатністю: 1 таблетка Дуфастон® на день з 14-го по 25-й день циклу. Лікування слід продовжувати протягом мінімум 6 послідовних циклів. Рекомендовано продовжити лікування протягом першого місяця вагітності в тих самих дозах, що й для звичного абортu. Загроза абортu: початкова доза – 4 таблетки Дуфастон®, потім по 1 таблетці кожні 8 годин. Якщо симптоми не зникають або знову з'являються під час лікування, дозу необхідно збільшити на 1 таблетку кожні 8 годин. Після того, як симптоми зникають, ефективну дозу зберегти протягом одного тижня, після чого її можна поступово зменшити. Якщо симптоми з'являються знову, лікування має бути негайно відновлено з дозуванням, яке виявилось ефективним. Звичайний аборт: лікування необхідно розпочати до зачаття. 1 таблетка Дуфастон® на день до 20-го тижня вагітності, після чого її можна поступово знизувати дозу. Якщо симптоми загрози переривання вагітності з'являються під час лікування, то лікування слід продовжити, як це описано у випадку загрози абортu. Протипоказання. Недіагностована вагінальна кровотеча; серйозні захворювання печінки в наявності або наявності серйозних захворювань печінки в минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися; застосування естрогенів у комбінації з прогестагенами, такими як дидрогестерон; установлення гіперчуливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату; установлення або підозрюване новотворення, залежні від статевих гормонів. Побічні реакції. При застосуванні дидрогестерону в клінічних дослідженнях за показаннями без лікування естрогенами найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції: мігрень/головний біль, нудота, менструальні розлади, біль/чутливість молочних залоз та інші (див. у повній інструкції для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація призначена для фахівців. Для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування препарату. Повідомити в «Абботт Лабораторізі ГМБХ» про бажане явище або наслідок на явист препарату Ви можете за телефоном (цілодобово): в Україні (та країнах СНД) +380 44 498 60 80; в Республіці Білорусь +375 17 256 79 20; в Республіці Узбекистан +998 71 129 05 50.

1. B. N. Chakravarty et al. HUM. REPROD.; 27/SUPPL 2/2012.
2. Ghosh et al J Obstet Gynaecol Res. 2014 Jul;40(7):1871-6.
3. Тетрушавілі Н.К. Актуальні проблеми репродуктивного здоров'я жінки «Гинекологія», № 6, 2013.
4. Інструкція для медичного застосування препарату Дуфастон®.



Дуфастон® – коли важлива кожна вагітність



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Абботт Лабораторізі ГМБХ» в Україні: 01032, Київ, вул. Жиланська, 110. Тел.: +38 (044) 498 60 80, факс: +38 (044) 498 60 81.

