

# Здоровье женщины



ISSN 1992-5921

№2 (128) '2018

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ  
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ: ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ	9
ГЕПАТОБИЛИАРНАЯ ПАТОЛОГИЯ У БЕРЕМЕННЫХ – АКУШЕРСКИЕ АСПЕКТЫ	19
ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИНЫ	27
НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ 2018 ГОДА ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА	56
ВАЖНОСТЬ ВИТАМИНА D В ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА: ГЛОБАЛЬНАЯ ПЕРСПЕКТИВА	109
МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ: НОВООБРАЗОВАНИЯ МАТКИ	118



Біль у грудях?

**Мастодинон®**



- препарат №1 у лікуванні доброякісних захворювань молочних залоз<sup>1</sup>
- усуває напругу і набряк молочної залози<sup>2</sup>
- зменшує рівень пролактину, доведено плацебо-контрольованими дослідженнями<sup>3</sup>

Розкриваючи силу рослин

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

1. Источник: данные MDM за 1-3 квартал 2017  
2. Wuttke W. et al. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus haltigen Arzneimittel. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574; Halaska et. al. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a vitex Agnus castus extract: results of a placebo controlled double blind study. The breast 1999, 8, 175-181  
3. Wuttke W. et al. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus haltigen Arzneimittel. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569-574  
**Мастодинон®. Кралці оральні.** Р.П. № UA/6239/01/01 від 13.05.17. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/6239/02/01 від 26.07.13. **Виробник:** Біоноріка (Німеччина).

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



9 771992 592002 >



# Тівомакс -Дарниця

АРГІНІНУ  
ГІДРОХЛОРИД

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА  
**Дарниця**



ВІТЧИЗНЯНА

ФАРМАЦЕВТИЧНА

КОМПАНІЯ РОКУ\*

## L-АРГІНІН для ЗМІЦНЕННЯ Й ОНОВЛЕННЯ СУДИН!

- ◆ відновлює функцію ендотелію<sup>1</sup>
- ◆ запобігає утворенню атеросклеротичних бляшок<sup>1</sup>
- ◆ сучасна технологія виробництва забезпечує високий профіль безпеки інфузійного розчину<sup>1,2,\*\*</sup>



ЯКІСТЬ  
ПІДТВЕРДЖЕНО  
СЕРТИФІКАТОМ  
GMP

\* За результатами конкурсу споживачів «Вибір року» в Україні 2016, 2017, [www.choice-of-the-year.com.ua](http://www.choice-of-the-year.com.ua)

\*\* При виготовленні колапсуючого поліпропіленового флакону застосовується сучасна технологія BSF1,2

ІХС – ішемічна хвороба серця, ХСН – хронічна серцева недостатність, АГ – артеріальна гіпертензія

**ТІВОМАКС-ДАРНИЦЯ (TIVOMAX-DARNITSA)**, Розчин для інфузій, 1 мл розчину містить аргініну гідрохлориду – 42 мг

**Показання.** Атеросклероз судин серця, головного мозку, периферичних судин. Діабетична ангіопатія, ІХС. Стани після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, ХСН, АГ, Гіперхолестеринемія, Хронічні обструктивні захворювання легень, Інтерстиціальна пневмонія, Ідіопатична легенева гіпертензія, Хронічна постемболічна легенева гіпертензія, Гіпоксичні стани, Гострі та хронічні гепатити різної етіології, Астенічні стани в процесі реконвалесценції, Затримка розвитку плода, Преeklampsія, **Противпоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Алергічні реакції в анамнезі. Тяжкі порушення функції нирок, гіпохлоремічний ацидоз. Застосування калійзберігаючих діуретиків, спіронолактону. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно. Добова доза препарату – 100 мл розчину. Дозу препарату можна збільшити до 200 мл на добу. Для дітей до 12 років доза препарату становить 5-10 мл на 1 кг маси тіла на добу. Препарат застосовують дітям віком від 3 років. **Побічні реакції.** Гіпертермія, відчуття жару, ломота в тілі, біль у суглобах, сухість у роті, нудота, коливання артеріального тиску, головний біль. Зміни в місці введення: гіперемія, свербіж, блідість шкіри, аж до цианозу та інші. **Упаковка.** По 100 мл у флаконі; по 1 флакону в паці; по 100 мл у флаконах. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИ.**

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тівомакс-Дарниця. Р. П. МОЗ України № UA/13827/01/01. Наказ МОЗ України № 616 від 03.09.2014.

1. Березин А.Е. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку кардіоваскулярних захворювань: перспективи фармакологічної корекції донаторами оксида азота. – Укр. Мед. Часопис, 2015, 10 серпня (електронна публікація); [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua). 2. Чурсина Т.Я. і др. Самая мощнейшая аминокислота кардиологии: методы и перспективы использования L-аргина для регуляции микроциркуляторного кровотока. – Therapia, № 5 (109) 2016.

UA.TIW16.08.01

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. [www.darnitsa.ua](http://www.darnitsa.ua)



# Діклосоейф®

СУПОЗИТОРІЇ РЕКТАЛЬНІ

**ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ  
БОЛЮ ТА ЗАПАЛЕННЯ**



**НОВИНКА!**


**ДІКЛОСЕЙФ®** Р.П. МОЗ України № UA/16445/01/01. **Склад.** 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг. **Назва і місцезнаходження виробника.** Кусум Хелтхкер Pvt Лтд, СП-289 (А), РІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. **Лікарська форма.** Супозиторії. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05. **Показання для застосування.** Пінекологічні захворювання, що супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад первинна дисменорея та аднексит. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит. Больові синдроми з боку хребта. **Протипоказання.** Гперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язані з попереднім лікуванням НПЗП. Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі. ІІІ триместр вагітності. Запальні захворювання кишечника. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність. Проктит. **Побічні ефекти.** З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея, диспепсія, біль в епігастральній ділянці, метеоризм, анорексія, гастрит, шлунково-кишкова кровотеча. З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, кропив'янка. **Фармакологічні властивості.** Диклофенак натрію – нестероїдний протизапальний засіб, що чинить виражену аналгетичну, протизапальну дію. Він є інгібітором простагландин-синтетази (циклооксигенази). **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**  
**Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.**

**Діклосоейф®** 100 мг  
Диклофенак натрію

**1 супозиторій містить:**  
диклофенаку натрію.....100 мг

**Нестероїдний протизапальний засіб,  
що чинить аналгетичну дію**

 10 (5x2)  
супозиторіїв



Виробник:  
Кусум Хелтхкер Pvt Лтд  
тел.: 0(44) 495-82-88  
www.kusumhealthcare.com



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

**ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 2 (128)/2018**

**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, 498-08-80,  
+38(067) 233-75-91  
E-mail: office@zdr.kiev.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.

*Приказом МОН Украины № 241 от 09.03.2016  
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» реферировался  
Институтом проблем регистрации информации  
НАН Украины*

*Журнал «Здоровье женщины» включен  
в международные наукометрические базы,  
а также в реферативную базу данных «Україніка наукова»*

**РЕКОМЕНДОВАНО**

Ученым советом Национальной медицинской академии  
последипломного образования  
им. П.Л. Шупика. Протокол № 3 от 14.03.2018 г.

Подписано к печати 30.03.2018 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 «Аврора-принт»,  
г. Киев, ул. Радистов, 64, тел. (044) 550-52-44

© Министерство здравоохранения Украины, 2018  
© Национальная медицинская академия  
последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2018  
© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии  
НАМН Украины», 2018  
© Щербинская Е.С., 2018  
© Бахтиярова Д.О., 2018

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, профессор, проректор  
по научно-педагогической и лечебной  
работе 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. Венцовский**, 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

**НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ**

И. Н. Лукавенко

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ**

А. А. Попильнюк

**РЕКЛАМА**

Е. О. Панова

**ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР**

Н. К. Багдасарян

**КОРРЕКТОР**

Л. В. Тищенко

**ДИЗАЙН И ВЕРСТКА**

С. О. Обедникова

**Председатель**

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

**Редакционная коллегия**

Т. В. Авраменко  
В. А. Бенюк  
В. В. Бережной  
О. А. Берестовой  
В. И. Бойко  
Р. Г. Ботчоришвили (Франция)  
Г. И. Брехман (Израиль)  
Б. М. Венцовский  
И. Б. Венцовская  
И. Б. Вовк  
Ю. В. Вороненко  
В. А. Владимиров  
Н. И. Геньк  
И. З. Гладчук  
Е. П. Гнатко  
О. В. Горбунова  
З. М. Дубоссарская  
Т. Д. Задорожная  
В. Н. Запорожан  
С. О. Иванюта  
Т. В. Лещева  
И. С. Лукьянова  
Л. Г. Назаренко  
Л. И. Омельченко  
С. П. Писарева  
В. А. Потапов  
А. Г. Резников  
Т. Г. Романенко  
Н. Н. Рожковская  
А. Я. Сенчук  
А. И. Соловьев  
А. А. Суханова  
Т. Ф. Татарчук  
Р. А. Ткаченко  
В. А. Товстановская  
Л. Е. Туманова  
А. Г. Цыпкун  
Л. И. Чернышова  
И. И. Хаща  
З. А. Шкиряк-Нижник  
Е. Е. Шунько  
Н. А. Щербиня  
А. М. Юзько  
С. Н. Янюта  
Н. Е. Яроцкий



**HEALTH OF WOMAN 2** (128)/2018

**FOUNDERS**

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE  
 NATIONAL MEDICAL ACADEMY  
 OF POSTGRADUATE EDUCATION NAMED  
 AFTER PL SHUPYK (NMAPE)  
 SI «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS  
 AND GYNECOLOGY NAMS OF UKRAINE»  
 SI «INSTITUTE OF STRATEGIC RESEARCH  
 MOH UKRAINE»  
 SHCHERBINSKAYA E.S.  
 BAKHTIYAROVA D.O.

**EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND  
 TELEPHONE OF PUBLISHERS**

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 36  
 Tel.: +38(044) 220-15-41, 220-15-43, 498-08-80,  
 +38(067) 233-75-91  
 E-mail: office@zdr.kiev.ua

**OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598**

To subscribe or purchase contact the post offices,  
 editori or site: [www.medexpert.org.ua](http://www.medexpert.org.ua)

Circulation – 5500 copies.  
 Periodicity – 10 issues per year. The journal is registered by  
 the State Committee of Information Policy, Television and  
 Radio Broadcasting. Certificate of registration of  
 KB №20930-10730IIP от 29.08.2014 г.

*The command of the Ministry of Education and Science  
 of Ukraine № 241 from 09.03.2016, Journal «Health of  
 woman» is included in the list of specialized scientific pub-  
 lications in Ukraine in the field of medical sciences. In the  
 publication can be published key results of dissertations.*

*Journal «Health of Woman» is reviewed by the Institute of  
 Information Recording of NAS of Ukraine*

*Journal «Health of Woman» included  
 in the international scientometric bases  
 and in the abstracts database «Ukrainika naukova»*

**RECOMMENDED BY**

Academic Council National Medical Academy  
 of Postgraduate Education Named after PL Shupyk  
 Protocol №3 from 14.03.2018.

Passed for printing 30.03.2018

Articles published in the journal  
 «Health of Woman» – reviewed. Authors are responsible for  
 accuracy of the facts and other information in the publication.  
 Advertisers are responsible for the content of advertising, as well  
 as those appearing in the advertisement information requirements  
 of the law. The editors and publishers are not responsible for the  
 accuracy of the information published in promotional materials.  
 Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors  
 of the publication.

Reprinting material only with the written permission of the  
 publisher.

When reprinting reference to the journal  
 «Health of Woman» is obligatory.

**Imagesetter and Printing**

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

© Ministry of Health of Ukraine, 2018  
 © National Medical Academy of Postgraduate Education-  
 Named after PL Shupyk, 2018  
 © SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics  
 and Gynecology NAMS of Ukraine», 2018  
 © Institute of Strategic Research MoH Ukraine, 2018  
 © E.S.Scherbinskaya, 2018  
 © D.O.Bakhtiyarova, 2018

NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE  
 MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

SI «INSTITUTE OF PEDIATRICS, OBSTETRICS AND  
 GYNECOLOGY NAMS OF UKRAINE»

NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION  
 NAMED AFTER PL SHUPYK MOH UKRAINE

INSTITUTE OF STRATEGIC RESEARCH MOH UKRAINE

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

PUBLISHED WITH THE SUPPORT OF  
 THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES,  
 ASSOCIATION OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS OF UKRAINE,  
 ASSOCIATION OF PERINATOLOGISTS OF UKRAINE,  
 UKRAINIAN INSTITUTE OF SEXOLOGY AND ANDROLOGY

**CHIEF SCIENTIFIC ADVISER**

**Yu.G.Antipkin**,  
 academician of NAMS of Ukraine, Dr. med.,  
 sciences, professor, director of the «Institute  
 of PAG NAMS of Ukraine»

**CHIEF EDITORS**

**Yu.P.Vdovychenko**, corresponding mem-  
 ber of NAMS of Ukraine, Dr. med., Sciences,  
 professor, First Vice rector of NMAPE named  
 after PL Shupyk, Head of the Department  
 of Obstetrics, Gynecology and Perinatol-  
 ogy No1 NMAPE, President of the Ukraine  
 Perinatology Association

**R.A.Moiseenko**, Dr. med., Sciences,  
 professor, Vice-Rector for Clinical Work of  
 NMAPE named after PL Shupyk

**DEPUTY of CHIEF EDITOR**

**D.O.Bakhtiyarova**  
**E.S.Shcherbinskaya**, PhD

**EXPERT GROUP of REVIEWERS**

**N.G.Goyda**, Dr. med., Sciences, professor  
**O.V.Grishchenko**, Dr. med., Sciences,  
 professor  
**S.I.Zhuk**, Dr. med., Sciences, professor  
**A.G.Kornatskay**, Dr. med., Sciences,  
 professor  
**V.I.Medved**, a corresponding member  
 of NAMS of Ukraine, Dr. med., Sciences,  
 professor  
**V.I.Pyrogova**, Dr. med., Sciences, professor

**SCIENTIFIC CONSULTANTS**

**B.M.Ventskovskiy**, corresponding member  
 of NAMS of Ukraine, Dr. med., Sciences,  
 professor  
**I.I.Gorpynchenko**, Dr. med., Science,  
 Professor – Consultant of «Women's sexology»  
 rubric  
**V.V.Podolskiy**, Dr. med., Sciences, professor  
**A.E.Dubchak**, Dr. med., Sciences, professor

**ADVERTISING DIRECTOR**

I.Lukavenko

**RESPONSIBLE SECRETARY**

A.Popilnyuk

**ADVERTISEMENT**

E. Panova

**LITERARY EDITOR**

N. Bagdasarian

**CORRECTION**

L. Tischenko

**DESIGN AND IMPOSITION**

S. Obednikova

**Chairman of Editorial Board**

V.V. Kaminskiy

**Editorial board**

T.V. Avramenko  
 V.A. Beniuk  
 V.V. Berezhnoy  
 O.A. Berestovoy  
 V.I. Boiko  
 R.G. Botchorishvili (France)  
 G.I. Brekhman (Israel)  
 B.M. Ventskovskiy  
 I.B. Ventskovskaya  
 I.B. Vovk  
 Yu.V. Voronenko  
 V.A. Vladimirov  
 N.I. Genyk  
 I.Z. Gladchuk  
 E.P. Gnatko  
 O.V. Gorbunova  
 Z.M. Dubossary  
 T.D. Zadorozhnaya  
 V.N. Zaporozhan  
 S.O. Ivanyuta  
 T.V. Leshcheva  
 I.S. Lukyanova  
 L.G. Nazarenko  
 L.I. Omelchenko  
 C. P. Pisareva  
 V.A. Potapov  
 A.G. Reznikov  
 T.G. Romanenko  
 N.N. Rozhkovskaya  
 A.Y. Senchuk  
 A.I. Soloviev  
 A.A. Suhanova  
 T.F. Tatarchuk  
 R.A. Tkachenko  
 V.A. Tovstanovskaya  
 L.E. Tumanova  
 A.G. Tsyapkun  
 L.I. Chernyshova  
 I.I. Hascha  
 Z.A. Shkiryak-Nizhnik  
 E.E. Shunko  
 N.O. Scherbyna  
 A.M. Yuzko  
 S.N. Yanyuta  
 N.E. Yarotskiy

## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Папіломавірусна інфекція статевих органів (Клінічна лекція) Т.Г. Романенко, Т.В. Довбня.....	9
--	---

## АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Нетипичная мезенхимальная опухоль матки, представленная цистаденомой (Случай из практики. Обзор литературы) В.С. Сухин, О.В. Слободянюк, Л.Д. Скрышник .....	16
Гепатобіліарна патологія у вагітних – акушерські аспекти О.В. Голяновський, В.І. Мамчич, М.О. Чайка, Ю.В. Слободян .....	19
Профілактика плацентарної дисфункції у вагітних з артеріальною гіпертензією в умовах йодного дефіциту Н.І. Мушак .....	22

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Предменструальный синдром и качество жизни женщины. Эффективность фитопрепаратов В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова.....	27
--	----

Аналіз показників імунітету у жінок репродуктивного віку із гострим неускладненим пієлонефритом у поєднанні із запальними захворюваннями органів малого таза залежно від періоду менструального циклу А.В. Руденко, С.П. Пасечніков, О.В. Ромащенко, П.О. Самчук, Л.Ф. Яковенко.....	31
Порівняльна оцінка ефективності медикаментозного та хірургічного менеджменту ранніх репродуктивних втрат А.Г. Корнацька, І.Б. Вовк, О.В. Трохимович.....	39
Досвід застосування дигрогестерону для підтримки лютеїнової фази у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників Г.В. Стрелко .....	44
Особливості клінічної характеристики дівчат-підлітків з тиреоїдною патологією та порушеннями менструальної функції С.М. Шулятицька .....	49
Роль інфекційного патогену у розвитку гіперпластичних процесів матки Ю.М. Садигов .....	53

## Журнал «Здоровье женщины» индексируется и/или представлен здесь:

- «Библиометрика украинской науки»
- «Научная периодика Украины» (Национальной библиотеки Украины имени В.И. Вернадского)
- Google Scholar
- Copernicus International
- Science Index (eLIBRARY.RU)
- CrossRef (статьям журнала присваивается цифровой идентификатор объекта (DOI))
- INFOBASEINDEX
- ReaserchBib
- SIS
- Directory of Research Journals Indexing (DRJI)
- Open Academic Journals Index (OAJI)
- Bielefeld Academic Search Engine (BASE)
- International Innovative Journal Impact Factor (IIJIF)
- Hinari





# ПОЛІЖИНАКС®

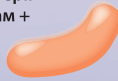
Ністатин, Неоміцин, Поліміксин В

Унікальна комбінація широкого спектра дії для ефективного лікування вагініту\*

З активні речовини\*

Ністатин  
Неоміцин  
Поліміксин В

Бактерії  
Грам +



Бактерії  
Грам -

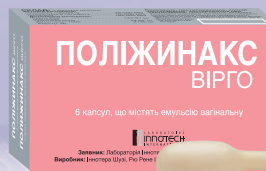


Гриби роду  
*Candida*



**ПОЛІЖИНАКС**

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



**ПОЛІЖИНАКС ВІРГО**

Для застосування у дитячій гінекологічній практиці.

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

UA/10193/01/01 Наказ МОЗ №1019 від 29.12.2014

**Лікування вагініту, спричиненого чутливими мікроорганізмами:\***

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

**Профілактика інфекційних ускладнень:\***

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



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

\* Інструкція для медичного застосування препарату "Поліжинакс" та "Поліжинакс Бірго".  
Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.  
Характеристики препарату дивіться на стор. 77

# флебодія

600 МГ діосмін

Дві проблеми – одне рішення!



**Полегшення симптомів лімфовенозної недостатності<sup>1,2,3</sup>**

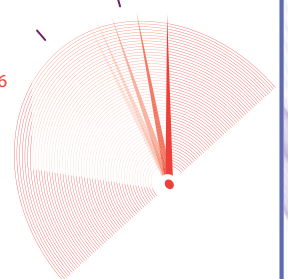
біль • тяжкість • трофічні розлади

1 таблетка  
на добу

**Швидке зменшення симптомів геморою<sup>3,4,5,6</sup>**

біль • набряк • кровотеча

3 таблетки  
на добу



## Флеботонік та ангіопротектор<sup>3</sup>

1. R. Barbe Etude de la durée d'action du Diovenor avec contrôle par pléthysmographie, Tribune médicale, 1988, n°270, p49-50.  
2. Cazaubon M. et al. Etude comparative d'acceptabilité, d'efficacité et de tolérance de deux formes galéniques de diosmine 600 mg, dans le traitement des symptômes de la maladie veineuse chronique. Angiologie, 2011, vol.63, n°2.  
3. SmPC Phlebodia 600 mg (diosmine). Im-coated tablet.  
4. Chauvenet M., Libeskind M. Intérêt de la diosmine d'hémisynthèse dans la poussée hémorroïdaire aiguë. Essai multicentrique randomisé en double insu versus placebo. Rev Fr Gastro-Enterol 1994; 303; 3-8.  
5. Kecmanovic D. et al - The use of Phlebodia® in the management of bleeding non-prolapsed haemorrhoids. Acta Chirurgica Iugoslavica 2005, 52, 1, 115-116  
6. Debieu P., Denis J. Traitement des signes fonctionnels de la crise hémorroïdaire aiguë: Essai multicentrique, randomisé, diosmine d'hémisynthèse versus association extrait de Ginkgo biloba-heptaminol troxérutine. Med Chir Dig 1996; 25 (5) : 259-64.

Склад лікарського засобу: 1 таблетка містить діосмін, що відповідає діосміну безводного чистого 600 мг. Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТС C05C A03. Показання для застосування: для полегшення симптомів, обумовлених лімфовенозною недостатністю, таких як відчуття тяжкості у нижніх кінцівках, біль, трофічні розлади; у комплексному лікуванні загострення геморою; як додатковий метод лікування підвищеної ламкості капілярів, порушення мікроциркуляції. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. При хронічній лімфовенозній недостатності: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Тривалість лікування залежить від показань до застосування та від стадії захворювання. Середня тривалість лікування складає 2 місяці. При гострому геморої: 2-3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів, у разі необхідності, лікування продовжують по 1 таблетці 1 раз на добу до 1 – 2 місяців. Якщо після лікування геморою залишилися симптоми захворювання, необхідно звернутися до проктолога для корекції лікування. Максимальна добова доза — 1800 мг (3 таблетки). Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошениль червону А (Е 124). Препарат звичайно не рекомендується застосовувати у період годування груддю. Побічні ефекти. Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль. РП № UA/8590/01/01 Наказ МОЗ № 649 от 26.07.2013.

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

# СОДЕРЖАНИЕ 2 (128)/2018

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Нові рекомендації Американської діабетичної асоціації 2018 року з діагностики та лікування цукрового діабету  
В.І. Паньків.....56

## АКУШЕРСТВО

- Мінливість деяких показників гомеостазу у динаміці I–II триместрів вагітності  
О.С. Загородня, С.Ст. Леуш, А.С. Дем'яненко .....62
- Біохімічні маркери росту плаценти при багатоплідній вагітності та їхнє прогностичне значення  
А.В. Ткаченко.....65
- Корекція змін функціонального стану ендотелію, системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у вагітних з артеріальною гіпертензією  
І.Є. Гуменна, С.М. Геряк, М.І. Швед.....69

## ГИНЕКОЛОГИЯ

- Профилактика и лечение вульвовагинальных инфекций в постменопаузе  
Н.К. Никифоровский, В.Н. Покусаева,  
Т.В. Молчанова, Н.В. Габор .....74
- Диагностическая значимость рентгенологических (радиологических) методов исследования у девочек и женщин с гиперпролактинемией различного генеза  
А.В. Рзаева, М.Д. Султанова, Э.М. Алиева,  
А.Я. Будагова, Ф.Ю. Аббасова .....78
- Sexual dysfunctions in women in premenopause  
O.V. Romashchenko, V.V. Biloholovska, S.M. Melnykov,  
M.M. Khodzhava, N.O. Myronenko, O.V. Babych .....81

- Возможности комплексного подхода к диагностике и лечению неспецифического вагинита  
Н.С. Луценко, О.Д. Мазур, Е.А. Евтерева,  
В.Ю. Потехня .....85

- Особенности «антенатального портрета» та спадкового анамнезу у жінок із гіпоменструальним синдромом. Основні чинники зниження репродуктивного потенціалу

- О.М. Макарчук, О.М. Островська, Л.М. Вакалюк,  
М.І. Римарчук, Околох Онієка Гібсон .....90

- Ультроструктурні особливості різних клініко-патогенетичних варіантів лейоміоми матки  
Н.В. Косей.....94

## БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

- Причини хірургічного лікування придатків матки та його наслідки у жінок з безплідністю  
А.Є. Дубчак, О.В. Мілевський, Н.М. Обейд.....100

- Аналіз ефективності використання естрогенів для корекції стану ендометрія у програмах лікування методами ДРТ  
Л.В. Суслікова, А.В. Сербенюк .....103

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Важность витамина D в охране здоровья матери и ребенка: глобальная перспектива  
M Fiscoletti, P Stewart and CF Munns .....109

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

- Новообразования матки  
Клиническое руководство в онкологии.....118





# 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 Agni 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 Agni casti) (7-11:1), (екстрагент етанол 70% (об/об), **Показання.** Порушення менструального циклу (або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування.** Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів 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 потребують медичного дослідження. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю (може спричинити зменшення лактації). **Побічні реакції.** Після застосування лікарських засобів, які містять плоди 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'ячки, набряку Квінке, утруднення дихання та коштиані.

- В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54
- W.Wuttke 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 водно-спиртового екстракту (1:16) 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 діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту.

**Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою:** Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016; **Канефрон® Н краплі оральні:** Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

**Джерело:** 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательству. 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 мочевого выделительной 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 - Дулар Л.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.

# TABLE OF CONTENTS №2 (128)/2018

## DISTANCE LEARNING

- Papillomavirus infection of the genitals  
(Clinical lecture)**  
T.G. Romanenko, T.V. Dovbnia .....9

## TOPICAL ISSUES

- Atypical mesenchymal tumor of the uterus,  
represented by cystadenoma  
(A case from practice. Literature review)**  
V.S. Sukhin, O.V. Slobodyanyuk, L.D. Skrypyuk ..... 16
- Hepatobiliary pathology in pregnancy –  
obstetric aspects**  
O.V. Golyanovsky, V.I. Mamchych, M.O. Chaika, Yu.V.  
Slobodian ..... 19
- Prophylaxis of placental dysfunction in pregnant women  
with arterial hypertension in conditions of iodine defi-  
ciency**  
N.I. Muchak ..... 22

## FOR PRACTICING PHYSICIANS

- Premenstrual syndrome and quality of life of woman  
effectiveness of herbal drugs. As assistance  
to the practitioner**  
N. Prilepskaya, E.R. Dovlethanova..... 27
- Analysis of immunity indices in women  
of reproductive age with acute uncomplicated pyelone-  
phritis in combination with inflammatory diseases of pelvic  
organs, depending  
on the period of the menstrual cycle**  
A.V. Rudenko, S.P. Pasiechnikov, O.V. Romashchenko,  
P.O. Samchuk, L.F. Yakovenko ..... 31
- Comparative evaluation of the medical  
and surgical management of early reproductive losses**  
A.G. Kornatskaya, I.B. Vovk, O.V. Trokhymovych..... 39
- Experience of dydrogesterone use for lutein phase support  
in women with poor response on controlled ovarian stimu-  
lation protocols**  
G.V. Strelko..... 44
- Features of the clinical characteristic of teenage girls with  
thyroid pathology and disturbances  
of menstrual function**  
S.M. Shulyatitskaya ..... 49
- Role of an infectious pathogen in development of hyper-  
plastic processes of uterus**  
Yu.M. Sadigov ..... 53

## LABORATORY TESTS

- New recommendations of the American Diabetes Associa-  
tion in 2018 for the diagnosis and treatment of diabetes  
mellitus**  
V.I. Pankiv ..... 56

## OBSTETRICS

- The variability of some homeostasis parameters during I–II  
pregnancy trimesters**  
O.S. Zagorodnia, S.St. Leush, A.S. Demianenko ..... 62

- Biochemical markers of placenta growth in multiple  
pregnancy and its predictive value**  
A.V. Tkachenko ..... 65
- Management of endothelial, lipid peroxidation  
and antioxidant systems dysfunction in pregnant women  
with arterial hypertension**  
I.Ye. Humenna, S.M. Heryak, M.I. Shved ..... 69

## GYNECOLOGY

- Prevention and treatment of vulvovaginal infections  
in postmenopause**  
N.K. Nikiforovskiy, V.N. Pokusaeva, T.V. Molchanova,  
N.V. Gabor ..... 74
- Diagnostic significance of x-ray and radiological  
investigations in girls and women  
with hyperprolactinemia of various genesis**  
A.V. Rzayeva, M.D. Sultanova, E.M. Aliyeva,  
A.Ya. Budahova, F.Yu. Abbasova ..... 78
- Sexual dysfunctions in women in premenopause**  
O.V. Romashchenko, V.V. Biloholovska,  
S.M. Melnykov, M.M. Khodzhaeva, N.O. Myronenko,  
O.V. Babych ..... 81
- Possibilities of the complex diagnostic and treatment  
of nonspecific vaginitis**  
N.S. Lutsenko, O.D. Mazur, I.A. Evtereva,  
V.U. Potebnya..... 85
- Features of «antenatal portrait» and heritage  
anamnesis in women with hypomenstrual syndrome;  
the main reduction of reproductive potential**  
O.M. Makarchuk, O.M. Ostrovskaya, L.M. Vakaliuk,  
M.I. Rimarchuk, Okoloch Onieca Gibson ..... 90
- Ultrastructural characteristics  
of different clinical and pathogenetic variants  
of uterine leiomyoma**  
N.V. Kosey ..... 94

## INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

- Causes and consequences of surgical treatment  
on uterine appendages in women with infertility**  
A.E. Dubchak, O.V. Milevskiy, N.M. Obeid ..... 100
- The efficiency of general applicable methods  
of correction of the morphofunctional structure  
of endometrium in ART treatment of infertility**  
L.V. Suslikova, A.V. Serbenyuk..... 103

## FOREIGN STUDIES

- The importance of vitamin D in maternal and child health:  
a global perspective**  
M Fiscoletti , P Stewart and CF Munns ..... 109

## INTERNATIONAL PROTOCOLS

- Uterine Neoplasms**  
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ..... 118



# Папіломавірусна інфекція статевих органів (Клінічна лекція)

Т.Г. Романенко, Т.В. Довбня

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

Метою даної лекції є сприяння формуванню у лікаря сучасних уявлень про папіломавірусну інфекцію (ПВІ). У лекції основна увага приділяється питанням епідеміології ПВІ, історії відкриття вірусу папіломи людини та його ролі у розвитку раку шийки матки, патогенезу та стадіям клінічного перебігу ПВІ. Також зроблено акцент на діагностиці та профілактиці ПВІ та рекомендаціях щодо скринінгу у жінок різних вікових груп, розглянуті варіанти лікувальної тактики.

**Ключові слова:** папіломавірусна інфекція, рак шийки матки, скринінг, система Бетесда, вакцинація від ПВІ.

За даними ВООЗ, щорічно реєструють до 300 млн хворих з інфекцією, яка передається статевим шляхом (ПСПШ). На перше місце виходять інфекції вірусної етіології (індикатор глобального погіршення імунного статусу населення).

Кількість інфікованих вірусом простого герпесу (ВПГ), цитомегаловірусом (ЦМВ), вірусом папіломи людини (ВПЛ) порівняно з 1992 р. зростає майже у 5 разів. У США папіломавірусною інфекцією (ПВІ) вражено близько 20 млн чоловік. ПВІ становить 15,8% від кількості усіх хворих з ПСПШ. Надзвичайна небезпечність і соціальна значущість цієї інфекції зумовлена її етіологічною роллю у розвитку раку шийки матки (РШМ). У 95% випадків плоскоклітинного РШМ виявляють ДНК ВПЛ. Щорічно РШМ по всьому світу вражає близько 500 000 жінок і забирає життя більше ніж 270 000. При цьому 80% цих випадків припадають на країни, що розвиваються.

Доведено, що ВПЛ є онкогенним вірусом, пов'язаним із цервікальним, аногенітальним раком та плоскоклітинним раком гортані, передміхурової залози, шкіри. Урогенітальна ПВІ з однаковою частотою вражає як чоловіків, так і жінок. Через 1,5–3 роки після початку статевого життя 70–80% жінок інфіковані ВПЛ. При нормальній цитології 30% жінок інфіковані ВПЛ. У 15–25 років у сексуально активних пацієнток ВПЛ виявляють у 60–70% випадків, у репродуктивному віці – у 30%. Пік частоти ПВІ припадає на 18–25 років (вік найвищої статевої активності). Після 30 років поширеність ВПЛ знижується, але зростає частота дисплазії та РШМ. Пік захворюваності на РШМ припадає на 45 років.

## Відкриття ролі ПВІ у розвитку раку шийки матки

Харальд Цур Хаузен у Німецькому центрі дослідження раку (DKFZ, Deutsches Krebsforschungszentrum) у Гейдельберзі у середині 70-х років ХХ ст. виявив, що хворі на РШМ жінки у 100% випадків інфіковані ВПЛ. У жовтні 2008 р. вчений був нагороджений Нобелівською премією за «відкриття вірусу папіломи людини, який спричинює рак шийки матки». Папіломавіруси людини відомі досить давно, саме вони зумовлюють виникнення бородавок. На сьогодні відомо більше 600 типів (штамів) папіломавірусів, виявлених у людини, з них більше 40 можуть спричинювати ураження аногенітального тракту (статеві органи і періанальна ділянка) чоловіків і жінок і появу гострокінцевих кондилом. Одні з них нешкідливі, інші спричинюють бородавки, якісь – рак. Деякі представники групи володіють онкогенними властивостями

і в рідкісних випадках зумовлюють трансформацію тканин, доброякісні або злоякісні пухлини. У 1980-х роках стали з'являтися повідомлення про етіологічну роль папіломавірусу у розвитку РШМ, які згодом були підтверджені переконливою статистикою. У 2011 р. австралійськими вченими був встановлений взаємозв'язок раку грудної залози з папіломавірусом. Низка дослідників заявляють про можливість мутації вірусу із одного типу в інший усередині організму людини.

## Шляхи інфікування:

- ВПЛ – антропонозний збудник;
- статевий шлях передачі (поширений серед сексуально активних людей з частою зміною статевих партнерів);
- контактно-побутовий шлях інфікування за умови мікропошкоджень шкіри;
- під час проходження новонародженого через інфіковані природні пологові шляхи (ларингеальний папіломатоз у новонароджених і респіраторний папіломатоз гортані, аногенітальні бородавки у немовлят);
- під час медичних обстежень;
- низка авторів інформують про гематогенний шлях поширення інфекції (можливість автоінокуляції ВПЛ з інших ділянок).

## Інкубаційний період:

- від декількох місяців до декількох років;
- переважна більшість інфекцій, спричинених ВПЛ, закінчуються самоелімінацією вірусу;
- людина може інфікуватися зразу декількома типами ВПЛ;
- минає 5–10 років з моменту інфікування до появи вірус-індукованих неоплазій шийки матки;
- рак *in situ* переходить в інвазивний рак без лікування у 36% випадків через 3,8–5,7 року.

## Патогенез ПВІ. Етапи інфекційного процесу:

- первинне інфікування (проникнення у слизову оболонку);
- персистенція вірусного геному і поширення вірусних частинок;
- інтеграція вірусної ДНК у геном пошкодженої клітини;
- індукування мутацій клітинної ДНК;
- нестабільність клітинного геному;
- селекція клону клітин з мутацією ДНК (з вбудованою вірусною ДНК);
- активне розмноження зміненого клону клітин (ріст пухлини);
- у зараженій клітині вірус знаходиться у 2 формах: епісомальній (поза хромосомами клітини) – доброякісна форма; інтрасомальній – інтегрована (вбудований у геном клітини) – злоякісна форма паразитування вірусу;
- ВПЛ інфікує проліферувальні епітеліальні клітини базального шару епітелію через механічні, бактеріальні та інші мікропошкодження, репродукція клітин відбувається тільки після перетворення інфікованих клітин у кератиноцити.

**Стадії інфікування ВПЛ:**

- *Клінічна* – гострокінцеві конділоми шийки матки і піхви, плоскі конділоми, зливні утворення – конділоматоз.
- *Субклінічна* – асимптомні внутрішньоепітеліальні неоплазії (вульвовагініт – 99,6%), ендocerвіцит – 76,1%.
- *Латентна* – відсутність морфологічних або гістологічних відхилень, але виявлено ВПЛ.

Клінічні (епісомальні форми):

- Конділоми.
- Бородавки.

Субклінічні (кольпоскопія):

- Пальцеподібні папілярні вирости з капілярною сіткою.

Приховані (персистенція):

- ПЛР-діагностика.
- Персистенція ВПЛ в організмі (латентний перебіг): вірус існує в епісомальній формі, виявляється методом ПЛР, клінічних проявів немає.
- Дисплазія (неоплазія) – вірус існує в інтегрованій формі, при цьому відбуваються зміни у структурі клітини (койлоцитоз). Він виникає у поверхневих шарах клітин, ядро неправильної форми, гіперхромне, у цитоплазмі з'являються вакуолі.
- Пошкодження локалізуються у перехідній зоні. Виявляються цитологічно, гістологічно, кольпоскопічно.
- Вірус існує в інтегрованій формі: з'являються атипові клітини, що свідчить про злякисність процесу (тобто інвазію), найчастіша локалізація – шийка матки. Виявляється цитологічно, кольпоскопічно, гістологічно.
- Генотип вірусу, кількість виявлених генотипів, вірусне навантаження і його динаміка, персистенція вірусу більше 12 міс.
- Синтез онкобілків (E2, E5, E6, E7) ВПЛ 16-го і 18-го типів.
- Індукція метаболічних механізмів конверсії естрадіолу в 16-ОН.
- Індукція чисельних пошкоджень хромосомної ДНК в інфікованій клітині, яка завершує процес переродження.
- Кофактори.

Клінічні прояви генітального герпесу при атиповому перебігу інфекції:

- Ясні виділення зі статевих шляхів без запаху, які не піддаються традиційному лікуванню (85%);
- Стійка вульводинія (78,4%);
- Тазовий гангліоневрит (30%);
- Рецидивні фонові захворювання шийки матки (27,8%);
- Конділоми вульви (17%).

Наявність гонорей в анамнезі зв'язано з підвищенням вірогідності розвитку неопластичного процесу у ділянці вульви; хламідії зумовлюють переродження тканин у ділянці матки; трихомонади посилюють диспластичні зміни слизової оболонки шийки матки при хронічному вагініті.

**Роль імунної системи:**

- Клітинний імунітет (Т-клітинна імунна система) відіграє основну роль як у персистенції ПВІ, так і в спонтанному регресі (у 90% випадків протягом 6–8 міс).
- При гострій ПВІ – збільшення рівня інтерферонів.
- При персистенції ПВІ відзначається зниження більше ніж у 2 рази індукції інтерферонів – не тільки системної, але і локальної.
- Виражена спонтанна індукція інтерферонів на тлі персистенції ВПЛ у разі додаткового первинного інфікування іншими збудниками (хламідії, трихомонади і т.д.).
- За позитивного повторного аналізу на ВПЛ одного й того самого типу, що свідчить про персистенцію, жінка належить до групи ризику з розвитку дисплазії і маліг-

нізації. Персистування інфекції, а не вірус, визначає ризик розвитку раку.

**Типи папіломавірусів**

На підставі властивості індукувати неопластичні процеси папіломавіруси класифікуються за трьома групами:

- Онкогенні папіломавіруси низького онкогенного ризику (HPV 3, 6, 11, 13, 32, 34, 40, 41, 42, 43, 44, 51, 61, 72, 73-го типу)
- Онкогенні папіломавіруси середнього онкогенного ризику (HPV 30, 35, 45, 52, 53, 56, 58-го типу)
- Онкогенні папіломавіруси високого онкогенного ризику (HPV 16, 18, 31, 33, 39, 50, 59, 64, 68, 70-го типу).

З них при РШМ у 95% випадків знаходять ВПЛ близько 20 типів, найчастіше 16-го і 18-го – 50 і 10% відповідно.

**Діагностика ПВІ**

- Клінічний огляд.
- За характерною клінічною картиною виявляють усі види бородавок і гострокінцевих конділом.
- За наявності аногенітальних бородавок обов'язковим є огляд шийки матки.
- За показаннями – для виключення ендourетральних конділом – уретроскопія.

**Кольпоскопія**

- Кольпоскопія і біопсія показані всім жінкам з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією класу II (CIN II) або класу III (CIN III) незалежно від підтвердження у них наявності ВПЛ-інфекції.
- Проводиться тест з оцтовою кислотою (Acetic Acid Test).
- На сьогодні специфічною кольпоскопічною ознакою ПВІ шийки матки вважається нерівномірне поглинання водного розчину Люголя білуватою після оцту ділянкою епітелію (у формі йодопозитивних пунктацій і мозаїки).
- Ознаками ПВІ шийки матки також можуть бути ацетобільний епітелій, лейкоплакія, пунктація, білі вирости і мозаїка, атипова зона трансформації, перлоподібна поверхня після оброблення оцтом.

**Цитологічне дослідження мазків із шийки матки**

Під час цитологічного дослідження мазків із шийки матки за Папаніколау (PAP – smear test) визначають наступне (табл. 1):

- 1-й клас – атипові клітини відсутні, нормальна цитологічна картина;
- 2-й клас – змінені клітинні елементи, що зумовлено запальним процесом у піхві та/або у шийці матки;
- 3-й клас – наявні поодинокі клітини зі зміненим співвідношенням ядра і цитоплазми, діагноз недостатньо чіткий, потрібно повторити цитологічне дослідження або виконати гістологічне дослідження біоптованої тканини для вивчення стану шийки матки;
- 4-й клас – виявляються окремі клітини з ознаками злякисності, а саме – зі збільшеними ядрами і базофільною цитоплазмою, нерівномірним розподілом хроматину;
- 5-й клас – у мазку наявні багаточисельні атипові клітини.

*Койлоцитоз* – найхарактерніша ознака ПВІ. Клітини мають виражену перинуклеарну зону просвітлення, яка відокремлює дискаріозне ядро від потовщеної цитоплазми.

**Гістологічне дослідження**

Папілома шкіри: виявляється помірне потовщення зроговілого шару з папіломатозом (не плутати з мікропапіломатозом), паракератозом і акантозом, можуть бути наявні фігури мітозу. У діагностичних ділянках мальпігіїв шари койлоцитів – великих епітеліальних клітин з круглими гіперхромними ядрами і вираженою перинуклеарною вакуолізацією.



Зіставлення класифікацій

Морфологічна класифікація		Цитологічна класифікація	
Морфологічні зміни	CIN-system	За Папаніколау	За Бетесда (1991)
Норма, зміни відсутні	Норма	1-й клас	NILM. Доброякісні клітинні зміни, запалення. Ознаки різних інфекцій Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (NILM)
Незначні клітинні зміни	Незначні клітинні зміни	2-й клас	ASCUS – Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), плюс поліморфні зміни
Плоскоклітинна атипія плюс поліморфні зміни (запалення, інфекція і т.п.)	Плоскоклітинна атипія плюс поліморфні зміни (запалення, інфекція і т.п.)	2-й клас	LSIL – Low grade squamous intraepithelial lesion
Папіломавірусні зміни (койлоцитоз)	Папіломавірусні зміни (койлоцитоз)	2-й клас	LSIL
Дисплазія легкого ступеня	CIN I	3-й клас	LSIL
Дисплазія середнього ступеня	CIN II	3-й клас	HSIL – High grade squamous intraepithelial lesion
Дисплазія тяжкого ступеня	CIN III	3-й клас	HSIL
Карцинома in situ	CIN III	4-й клас	HSIL
Інвазивний рак шийки матки	Інвазивний рак шийки матки	5-й клас	Інвазивний рак шийки матки
Атипія клітин залозистого епітелію	Атипія клітин залозистого епітелію	5-й клас	ACUS – Атипія клітин залозистого (ендоцервікального) епітелію
Аденокарцинома	Аденокарцинома	5-й клас	AIS – Аденокарцинома

**Типування за допомогою ПЛР**

- Метод ПЛР має велику діагностичну значущість і дозволяє ідентифікувати окремі типи ВПЛ.
- Використання цього методу як діагностичного критерію неопластичних процесів шийки матки призводить до гіпердіагностики, позаяк приблизно у 80% випадків інфікування має короткочасний характер і закінчується спонтанним одужанням і елімінацією вірусу. Так, за даними західних незалежних лабораторій, результати ПЛР на ВПЛ були хибнопозитивними або хибнонегативними майже у 20% випадків.
- Отже, позитивний результат лабораторного дослідження на ДНК ВПЛ не дозволяє у більшості випадків про-

гнозувати розвиток РШМ. Але він має велику прогностичну значущість, особливо якщо на тлі ВПЛ-інфекції уже наявна картина дисплазії шийки матки, за якою можна визначити ступінь канцерогенного ризику.

**Digene-тест**

- Скринінговий тест, прийнятий в усіх країнах світу.
- Використовується для швидкого виявлення клінічно значущих концентрацій високоонкогенних штамів ВПЛ.
- Має високу специфічність і точність діагностики.
- Оцінювання тесту проводять у комплексі з цитологічним дослідженням шийки матки.
- Застосовують під час обстеження на інфекції, які передаються статевим шляхом.

Таблиця 2

Класифікація Бетесда

NILM	Negative for intraepithelial lesion or malignancy	Відсутність інтраепітеліальних змін або злоякісної пухлини
ASC	Atypical squamous cells	Атипові клітини плоского епітелію
ASC-US	Atypical squamous cells of undetermined significance	Атипові клітини плоского епітелію неясного значення
ASC-H	Atypical squamous cells cannot exclude HSIL	Атипові клітини плоского епітелію, які не дозволяють виключити високий ступінь плоскоклітинного інтраепітеліального ураження
SIL	Squamous intraepithelial lesion	Плоскоклітинне інтраепітеліальне ураження
HSIL	High grade squamous intraepithelial lesion	Високий ступінь плоскоклітинного інтраепітеліального ураження
LSIL	Low grade squamous intraepithelial lesion	Низький ступінь плоскоклітинного інтраепітеліального ураження
AGC	Atypical glandular cells	Атипові залозисті клітини
AGC, favor neoplastic	Atypical glandular cells, favor neoplastic	Атипові залозисті клітини, схожі на неопластичні
AGUS-NOS	Atypical glandular cells undetermined significance not otherwise specified	Атипові залозисті клітини неясного значення, невизначені
AIS	Adenocarcinoma in situ	Аденокарцинома in situ

- Позаяк аногенітальні бородавки у 90% випадків асоціюються з іншими урогенітальними інфекціями, доцільно проводити обстеження на їхню наявність методом ПЛР.

### Профілактика ПВІ

#### Первинна профілактика

- Проведення профілактичних заходів серед осіб, які не мають ознак захворювання.
- Зменшення негативного впливу зовнішніх і внутрішніх канцерогенних факторів.
- Перехід до збалансованого харчування, здорового способу життя та підвищення стійкості організму до шкідливих факторів.

#### Вакцинація проти раку шийки матки в Україні

- Наказ МОЗ України № 595 від 16.09.2011 р. «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні і контроль якості і обороту медичних імунобіологічних препаратів»
- Розділ: Рекомендовані вакцини
- Вакцинація проти папіломавірусної інфекції.

#### Вторинна профілактика

- Своєчасне виявлення передпухлинних станів і захворювань, своєчасне їхнє лікування і ретельне спостереження.
- Методом вторинної профілактики РШМ є профілактичні огляди (ефективність доведена в усьому світі).
- Мета скринінгу – виявлення захворювання у населення, тобто визначення можливих порушень або змін у клітинах, які за відсутності лікування можуть розвинути у рак.
- Дискусія щодо широкого впровадження ВПЛ-тестування продовжується.
- Цитологічне дослідження – основним методом є PAP-тест (мазки, пофарбовані за Папаніколау), знижує захворюваність на РШМ і смертність від нього приблизно від половини до 2/3.
- Мета методу – виявлення змін у клітинах шийки матки.
- Для оцінювання результатів цитологічного дослідження використовується термінологічна система Бетесда (табл. 2).
- Смертність від РШМ за останні 20 років знизилася на 20% за рахунок впровадження скринінгу (Національне керівництво по скринінгу раку шийки матки Великої Британії, 2010).
- Американська асоціація раку вважає, що скринінг достовірно знижує захворюваність і смертність від РШМ.
- Запорукою ефективного скринінгу є участь усього жіночого населення (проф. Л.І. Воробйова).
- Жінки, які ніколи не проходили скринінг або не беруть участі у скринінгу, становлять групу з формування РШМ.

#### Фактори, які впливають на успіх скринінгової програми:

1. Добре організована інформаційна кампанія серед широких кіл населення.
2. Створення бази даних жінок, які проходять скринінг, і тих жінок, які не брали участі у скринінгу.
3. Обов'язкове фіксування дати проходження PAP-тесту і його результату, навіть якщо він негативний. Відомості про результати попередньої цитології є дуже важливими. Попередній негативний результат PAP-тесту може відіграти вирішальну роль у виборі тактики лікування пацієнтки.
4. Зворотний зв'язок – пацієнтка завжди повинна отримувати результати PAP-тесту з його роз'ясненням і рекомендаціями щодо подальшого ведення.

### Рекомендації щодо скринінгу на РШМ

Рекомендації щодо скринінгу на РШМ, що базуються на нормативних документах МОЗ України і рекомендаціях світових наукових спільнот, які спеціалізуються на цервікальній патології (Американська асоціація раку, Американська асоціація кольпоскопії і цервікальної патології, Американська асоціація скринінгу клінічної патології):

#### Скринінг у віці 21–29 років

- Рекомендовано проведення PAP-тесту кожні 3 роки.
- ВПЛ-тест у даній віковій групі у якості скринінгу використовувати не рекомендують, урахувавши наступні причини:
  - висока поширеність онкогенних штампів у даній віковій групі;
  - низький ступінь персистенції ВПЛ;
  - у більшості випадків відбувається самостійна елімінація вірусу із організму;
  - виявлення високоонкогенного штаму ВПЛ призводить до надмірної тривожності і занепокоєності пацієнтки.

#### Скринінг у віці 30–64 років

- Рекомендовано проведення PAP-тесту та ВПЛ-тесту (co-testing) один раз на 3–5 років.
- Можливе також проведення PAP-тесту один раз на три роки.
- Перевага проведення подвійного тесту (co-testing) у віці 30–64 років полягає у підвищенні виявлення аденокарциноми і CIN III, а також мінімізації кількості кольпоскопій як більш дорогого і суб'єктивного методу.
- *ВПЛ-позитивні пацієнтки з негативним PAP-тестом*
- У даній групі потрібно провести подвійний скринінг через 12 міс.
- Якщо повторний подвійний тест негативний, пацієнтка повертається до рутинного скринінгу, а якщо позитивний – жінка направляється на кольпоскопію.
- Когортні дослідження показали, що в більшості випадків транзиторна інфекція елімінується самостійно протягом 12 міс, що дозволяє проводити пацієнтці рутинний скринінг (Stout NK et al.; 2008; Kulasingam S. et al., 2011).

#### Коли доцільно припинити проведення скринінгу на РШМ?

- Припинення скринінгу на РШМ після 65 років доцільно:
- якщо в анамнезі протягом останніх 20 років немає історії тяжкої або помірної дисплазії шийки матки і якщо три останніх, проведених поспіль (протягом останніх 10 років), PAP-тести були негативними і за умови, що останній PAP-тест проведений протягом останніх 5 років;
  - або якщо два останніх, проведених поспіль протягом останніх 10 років, co-testing (PAP-тест + ВПЛ-тест) мають негативний результат за умови, що останній co-testing проведений протягом останніх 5 років;
  - у жінок після гістеректомії за відсутності в анамнезі CIN II+.

#### Ведення пацієнок з аномальною цитологією

ВПЛ-позитивним пацієнкам з LSIS потрібно провести кольпоскопію та взяти прицільну біопсію. У випадку негативного ВПЛ-тесту у жінки з LSIS можливий контроль PAP-тесту у динаміці.

- Жінки з ASC-N входять до групи високого ризику з розвитку CIN III+, але меншою мірою, ніж жінки з HSIL.
- Проведення ВПЛ-тестування у даній категорії жінок на сьогодні не вважається доцільним, урахувавши високу поширеність ВПЛ у жінок з ASC-N. Однак важливо зазначити, що у жінок з ASC-N ризик розвитку раку протягом року становить 5%.



- Незалежно від ВПЛ-статусу усім пацієнткам цієї групи потрібно проводити кольпоскопію з прицільною біопсією.
- У пацієнок з HSIL у 60% виявляють аномальну кольпоскопічну картину II ступеня.
- ВПЛ-позитивні жінки віком понад 30 років з HSIL становлять групу підвищеного ризику з розвитку раку, тому у цій групі доцільне проведення негайної ексцизійної біопсії ЗТ, особливо у пацієнок, які нерегулярно відвідують гінеколога. Конусоподібну біопсію шийки матки у жінок цієї групи проводять у випадку незадовільної кольпоскопії.
- Атипові залозисті клітини (AGC) – рідкісна цитологічна знахідка, яка може бути пов'язана з поліпами, метаплазією, а також з пухлинними процесами (аденокарциномою).
- Ризик наявності неопластичного процесу або AIS вищий у жінок з цитологічним результатом AGC-N. Усім пацієнткам даної категорії показано проведення кольпоскопії з оцінюванням стану каналу шийки матки (цервікальний кюретаж або роздільне діагностичне вишкрібання (РДВ) каналу шийки матки та стінок порожнини матки).
- У разі отримання негативного гістологічного заключення (CIN I, CIN II не підтвержені) пацієнтка підлягає динамічному нагляду з контролем PAP-тесту і ВПЛ-тесту через 6–12 міс і через 24 міс;
- якщо обидва результати негативні, то відбувається повернення до рутинного скринінгу.

### Лікування ПВІ

- Радикальної терапії ПВІ не існує, тобто не існує препаратів і методів, які б дозволили видалити вірус із організму людини повністю.
- Лікарі лікують тільки наслідки дії вірусу, тобто видаляють бородавки та лікують первинні стадії ракових захворювань (тканини з клітинними змінами).
- Загальна терапія призначається у разі ураження високоонкогенними типами вірусу з локалізацією патологічного процесу в аногенітальній ділянці.
- У якості препаратів вибору використовують протівірусні препарати і імуномодулятори.
- Згідно з дослідженнями Центру з контролю і профілактики захворювань у США природний імунітет у 90% випадків протягом 2 років самостійно елімінує вірус з організму.

### Патогенетичні методи лікування

Включають:

1. Протівірусні та імунокоригувальні препарати – прями протівірусні, інтерферони (ІФН) та їхні індуктори, імуномодулятори:
  - ацикличні нуклеозиди та їхні похідні не ефективні щодо ВПЛ;
2. ІФН та їхні індуктори:
  - ІФН – це ендогенні цитокіни, які завдяки здатності посилювати цитотоксичну активність Т-лімфоцитів і стимулювати їхню здатність знищувати клітини зі зміненою антигенною структурою, справляють антивірусний, антипроліферативний ефект та чинять імуномодулювальну дію.
  - З 2001 року у літературі з'являються дані про серйозні негативні явища, пов'язані із застосуванням ІФН під час лікування ВПЛ:
    - у 50% пролікованих ВПЛ-інфікованих пацієнтів ВПЛ-клітини резистентні до ІФН (онкобілок E7

нейтралізує протівірусну і протипухлинну активність ІФН-2-альфа за рахунок селективного блокування більшості генів, які стимулює ІФН);

- ІФН можуть прискорювати перехід із епісомальної в інтрасомальну форму, тим самим стимулюючи малігнізацію процесу;
- низькі дози ІФН не пригнічують, а навпаки, можуть посилювати транскрипцію генів ВПЛ.

### Хірургічні методи лікування

Способами лікування уражених тканин можуть бути:

- Хірургічне видалення
- Електрокоагуляція
- Лазерокоагуляція вуглекислим або неодимовим лазером
- Кріодеструкція рідким азотом (аплікаційна або аерозольна)
- Хімічна коагуляція.

### Електродеструкція (ДЕК)

- *Переваги:* дешево; доступно; безкровно.
- *Недоліки:* контактний метод; безконтрольна коагуляція; болісна; пошкоджується базальний шар, виникає стеноз.

### Кріодеструкція

- *Недоліки:* піддаються впливу здорові тканини (т до -160); велика кількість пошкоджених залоз (наботові кісти); загострюється хронічне запалення.

### Радіохвильова деструкція

- За певної потужності радіохвилі внутрішньоклітинна рідина біологічної тканини миттєво закипає і випаровується, розриваючи клітинні структури – розсічення без механічного впливу.
  - Якісний гістологічний матеріал без обвуглювання.
  - Мінімальні набряк та інфільтрація після втручання.
  - Мінімальна болючість.
  - Загоєння без рубців.
- Застосування:* альтернатива традиційній ДЕК; деструкція ерозії у тих, що народжували, і тих, що не народжували; видалення папілом.

### Аргоноплазмова деструкція

- *Механізм дії:* метод однополярної високочастотної хірургії, за якої енергія струму високої частоти передається на тканину безконтактним способом за допомогою іонізованого газу аргону. Аргон витісняє кисень під час обдування, тому немає обвуглювання.
- *Переваги:* безконтактний метод; швидкий гемостаз; глибина абляції тканин від 0,3 до 5 мм; можливість працювати на великих площах ураження; лікування поліпів каналу шийки матки.

### Лазерна деструкція

- *Переваги:* лікування локальних змін; стерилізація області дії; безкровність; контрольованість глибини впливу та об'єму тканини, що видалається; відсутність стенозу; атравматичність щодо залоз шийки матки.
  - *Недоліки:* дорого; потребує спеціальних навичок.
- Застосування:* ендометріоз шийки матки; дисплазія легка; локальне видалення кіст; не спричинює грубих рубцевих змін – може використовуватися у жінок, які ще не народжували.
- Ускладнення:* стеноз зовнішнього вічка; зміна анатомічних розмірів шийки матки (вкорочення); синдром коагульованої шийки матки; ендометріоз шийки матки; рецидив (недостатній вплив на епітелій); не враховані зміни структури тіла матки.

**Папилломавирусная инфекция половых органов  
(Клиническая лекция)**

**Т.Г. Романенко, Т.В. Довбня**

Целью данной лекции является содействовать формированию у врача современных представлений о папилломавирусной инфекции (ПВИ). В лекции основное внимание уделено вопросам эпидемиологии ПВИ, истории открытия вируса папилломы человека и его роли в развитии рака шейки матки, патогенеза и стадиям клинического течения ПВИ. Также сделано акцент на диагностике и профилактике ПВИ и на рекомендациях по поводу скрининга у женщин разных возрастных категорий, рассмотрены варианты лечебной тактики.

**Ключевые слова:** папилломавирусная инфекция, рак шейки матки, скрининг, система Бетесда, вакцинация от ПВИ.

**Papillomavirus infection of the genitals  
(Clinical lecture)**

**T.G. Romanenko, T.V. Dovbnia**

The aim of this lecture is to promote the formation of modern ideas about papillomavirus infection, the history of the discovery of IDPs and its role in the development of cervical cancer, pathogenesis and stages of the clinical course of PVI. Also, emphasized on the diagnosis and prevention of PVI and on recommendations for screening in women of different age groups, options for treatment regimes are considered.

**Key words:** HPV infection, cervical cancer, screening, the Bethesda system, vaccination from HPV.

**Сведения об авторах**

**Романенко Тамара Григорьевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

**Довбня Татьяна Витальевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ**

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – 2002.
2. Вишневецкая Е.Е. Предопухольные заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. – 2002.
3. Коханевич Е.В., Ганина К.П., Суменко В.В. Кольпоцервикоскопия. Атлас. 1998.
4. Полякова В.А. Онкогинекология. – 2001.
5. Руководство к практическим занятиям по гинекологии /Под ред. В.Е. Радзинского. – 2005.
6. Хворостухина С.А. Половые инфекции у женщин. – 2008. – 126 с.
7. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention/2013.
8. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM & Gertig DM (2011). Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet*, vol. 377, no. 9783, pp. 2085-2092.
9. Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, Luna J, Myers E, Mallary S, Bautista OM, Bryan J, Vuocolo S, Haupt RM & Saah A (2011). End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*, vol. 105, no. 1, pp. 28-37
10. Couto E, Saeterdal I, Lene Kristine Juvet LK & Klemp M (2014). HPV catch-up vaccination of young women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, vol. 14, pp. 867. Available from (accessed 16/03/2015): <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/14/867>
11. ECDC (2012). European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries - an update. Stockholm. Available from (accessed 10/04/2015): [http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905\\_gui\\_hpv\\_vaccine\\_update.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905_gui_hpv_vaccine_update.pdf)
12. HPA(2010). Health Protection Agency. Vaccine in pregnancy surveillance. Available from (accessed 04/06/2014): <http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&Page&HPAwebAutoListName/PAge/1221202947595?p=1221202947595>
13. Seme K, Maver PJ, Korać T, Canton A, Částková J, Dimitrov G, Filippova I, Hudecová H, Iljazović E, Kaić B, Kesic V, Kuprevičienė N, Laušević D, Molnár Z, Perevoščikovs J, Spaczynski M, Stefanova V, Učakar V & Poljak M (2013). Current status of human papillomavirus vaccination implementation in central and eastern Europe. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, vol. 22, no. 1, pp. 21–25

Статья поступила в редакцию 22.01.2018

Согласно Приказу № 484 от 07.07.2009 Министерства здравоохранения Украины «Про затвердження Змін до Положення про проведення іспитів на передатестаційних циклах» в журналі введена форма дистанційного навчання лікарів: навчаючі лекції, в кінці яких будуть опубліковані запитання до них

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

Эл. адрес: alexandra@zdr.kiev.ua. Почтовый адрес: 03039, г. Киев, а/я 36.

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

**Фамилии докторов, получивших сертификаты**

За правильные ответы на тесты к статье:  
«Апендикулярно+генитальный синдром у дитячій гінекології»  
(Т.В. Герасимова, О.М. Гопчук)  
Николайчук Е.А.

За правильные ответы на тесты к статье:  
«Внутрютробное программирование здоровья женщины как детерминанта репродуктивного потенциала популяции»  
(Л.Г. Назаренко, Н.С. Нестерцова)  
Николайчук Е.А.

За правильные ответы на тесты к статье: «Синдром гіперпролактинемії в амбулаторній практиці акушера-гінеколога (Клінічна лекція)»  
(В.І. Пирогова, Н.С. Вереснюк, С.О. Шурпяк)  
Николайчук Е.А.

За правильные ответы на тесты к статье: «Гормональна контрацепція (Клінічна лекція)» (Т.Г. Романенко, Т.В. Довбня)  
Верещук І.А.

## ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

1. Хто відкрив роль ВПЛ у патогенезі раку шийки матки?

- Харальд цур Хаузен
- Баррі Джеймс Маршал
- Мартін Еванс
- Брюс Бетлер.

2. Які штами вірусу папіломи людини мають найвищу онкогенність?

- HPV 3, 6, 11, 13, 32, 34, 40, 41, 42, 43, 44, 51, 61, 72, 73-й
- HPV 30, 35, 45, 52, 53, 56, 58-й
- HPV 16, 18, 31, 33, 39, 50, 59, 64, 68, 70-й.

3. Згідно з рекомендаціями світових наукових спільнот, котрі спеціалізуються на цервікальній патології, як часто потрібно проводити скринінг (РАР-тест) у віковій групі від 21 до 29 років?

- Кожного року
- Кожні 2 роки
- Кожні 3 роки
- Кожні 5 років.

4. Згідно з рекомендаціями світових наукових спільнот, котрі спеціалізуються на цервікальній патології, як часто потрібно проводити скринінг (co-testing – РАР-тест та ПЛР-типуювання на ВПЛ) у віковій групі від 30 до 65 років?

- Кожного року
- Кожні 2 роки
- Кожні 3 роки
- Кожні 5 років.

5. Якому класу за Папаніколау відповідає цитологічне заключення ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance) за системою Бетесда?

- 1-у класу
- 2-у класу
- 3-у класу
- 5-у класу.

6. Якому класу за Папаніколау відповідає цитологічне заключення LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion) за системою Бетесда?

- 1-у класу
- Може відповідати 2-у або 3-у класу

- 3-у класу
- 2-у класу.

7. Чому у CIN-системі відповідає цитологічне заключення HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion) за системою Бетесда?

- CIN I
- CIN II
- Може відповідати CIN II або CIN III
- CIN III.

8. До якого класу за Папаніколау належить карцинома in situ (CIS) (HSIL за системою Бетесда, CIN III за CIN-системою)?

- До 2-го класу
- До 3-го класу
- До 4-го класу
- До 5-го класу.

9. Яку тактику слід обрати у ВПЛ-позитивної пацієнтки з негативним РАР-тестом?

- Повторний подвійний скринінг (co-testing) через 12 міс
- Рутинний скринінг
- Кольпоскопія без біопсії
- Кольпоскопія з біопсією.

10. Яку тактику слід обрати у ВПЛ-позитивних пацієнток з LSIS?

- Повторний подвійний скринінг (co-testing) через 12 міс
- Рутинний скринінг
- Кольпоскопія без біопсії
- Кольпоскопія з прицільною біопсією з 4 точок.

11. Яку тактику слід обрати у жінок з цитологічним заключенням ASC-H?

- Повторний подвійний скринінг (co-testing) через 12 міс
- Незалежно від ВПЛ-статусу кольпоскопія з прицільною біопсією з 4 точок
- Кольпоскопія без біопсії
- У ВПЛ-позитивних жінок кольпоскопія з прицільною біопсією з 4 точок.



# Нетипичная мезенхимальная опухоль матки, представленная цистаденомой (Случай из практики. Обзор литературы)

В.С. Сухин, О.В. Слободянюк, Л.Д. Скрыпник

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», г. Харьков

Кистозные образования, выявляемые в полости малого таза у женщин, как правило, исходят из придатков матки и зачастую односторонние. Однако крайне редко диагностируют и серозные цистаденомы матки.

Основной метод диагностики – трансвагинальная эхография, который, однако, не позволяет провести дифференциальную диагностику цистаденом яичников и матки, в том числе со злокачественной патологией. Лечение серозных цистаденом – хирургическое.

**Ключевые слова:** цистаденома матки, диагностика, онкологическая патология половых органов.

Кистозные образования, выявляемые в полости малого таза у женщин, как правило, исходят из придатков матки. Кисты представляют собой наибольшую группу доброкачественных эпителиальных опухолей яичников. Макроскопически поверхность опухоли гладкая, опухоль располагается сбоку от матки или в заднем своде. Чаще опухоль односторонняя, однокамерная, овоидной формы. Микроскопическое исследование выявляет высокодифференцированный трубный эпителий, который может развиваться в растянутых экссудатом образованиях в индифферентный, уплощенно-кубический.

Факторами риска возникновения доброкачественных опухолей яичников считают нарушение овуляторного цикла, сниженную репродуктивную функцию женщины, бесплодие. Преморбидный фон опухолевых процессов может быть обусловлен рядом хронических воспалительных заболеваний придатков матки.

Клинически цистаденома яичника проявляет себя редко. Как правило, опухоль обнаруживают при бимануальном исследовании. С помощью этого метода можно определить размеры, форму, консистенцию, характер поверхности, расположение образования и взаимоотношение с органами малого таза. При ожирении, нетипичном расположении образования бимануальное исследование малоинформативное и дает лишь общее представление о наличии патологического образования в малом таза.

В современных условиях одно из ведущих мест среди методов диагностики опухолей органов малого таза занимает ультразвуковое исследование (УЗИ) благодаря относительной простоте, доступности, неинвазивности и высокой информативности. По данным литературы, точность трансабдоминальной эхографической диагностики заболеваний внутренних половых органов у женщин составляет 42–95%. В последние годы отдают предпочтение трансвагинальной эхографии с применением акустических излучателей, обладающих высокой разрешающей способностью при непосредственном соприкосновении сканирующей поверхности датчика с исследуемым объектом, и эластографии.

Лечение серозных цистаденом хирургическое. Объем и доступ оперативного вмешательства зависят от возраста больной, величины образования, а также от сопутствующих заболеваний.

Серозную цистаденому матки диагностируют крайне редко. Первые упоминания, встречающиеся в литературе от-

носительно данной патологии, представлены G.M. Irvine в 1936 году. Автор описал случай из практики: у беременной пациентки позади двурогой матки располагалось кистозное образование, исходящее из матки [4].

A.M. Carpenter [1] представил случай кистозного образования матки, изначально принятый за кистозное образование яичника, что подтверждено данными УЗИ, магнитно-резонансной томографии (МРТ), проведенной в T1-, T2-режимах. Однако при лапароскопии выявлено на фоне неизмененных яичников кистозное образование на ножке, исходящее из задней стенки матки и содержащее серозную жидкость.

H. Nakae и соавторы [8] описали клинический случай ошибочного диагноза параовариального кистозного образования. При лапароскопии выявлено кистозное жидкостное образование на ножке, исходящее из области дна матки.

S.C.A. Low [5] приводит описание клинического случая 56-летней пациентки в менопаузе, у которой выявлена кистозная опухоль малого таза. При проведении УЗИ определено множество внутренних перегородок в кистоме, а также солидный компонент неправильной узловой формы с наличием умеренного кровотока. При компьютерной томографии (КТ) опухоль вызывала подозрение на муцинозную цистаденому яичника. Однако интраоперационно выявлено кистозное образование на ножке, исходящее из дна матки, с тканевым включением.

Подобные образования, исходящие из серозной оболочки матки, диагностируют довольно редко. В литературе приведены единичные примеры данной патологии [1–4, 6], среди которых описаны очаги эндометриоза, эндосальпингита, мезотелиальные кисты, а также кистозные метастатические поражения, исходящие из яичников, эндометрия, толстого кишечника [7, 9–12].

Приводим описание клинического случая цистаденомы матки, который имел место в нашей практике.

*Большая Я., 49 лет*, поступила в отделение онкогинекологии ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины» г. Харькова с жалобами на обильные длительные менструации. Из анамнеза известно, что жалобы появились 6 мес назад. При осмотре гинекологом женской консультации патологии половых органов не выявлено. Через 2 мес при повторном осмотре гинеколога выявлено увеличение правого яичника. При проведении ТВ-УЗИ: матка в anteflexio, размеры 88×82×50 мм, справа – интрамурально-субсерозный фиброматозный узел диаметром 43 мм, слева – исходящий из передней стенки субмукозный фиброматозный узел диаметром 37×31 мм. Эндометрий толщиной 2,4 мм. Правый яичник представлен многокамерным гипоэхогенным образованием 125×112 мм. Левый яичник не визуализируется. Заключение: киста правого яичника, лейомиома матки.

При обращении в институт больная осмотрена врачом-онкогинекологом. При вагинальном исследовании: шейка матки с целым наружным эпителием, матка увеличена, размером 10–11 нед беременности, плотная, узловатая. Справа от матки пальпируется опухолевое образование диаметром 12–13 см, слева – придатки без особенностей. При проведении рентгенологического исследования органов грудной



**Рис. 1. Интраоперационно выявленные изменения – кистозное образование матки**

клетки, пищеварительного тракта, УЗИ органов брюшной полости – патологии не выявлено. При исследовании онкомаркеров изменений не выявлено: СА-125 – 15,72 ЕД/мл, НЕ-4 – 56,5 пмоль/л.

Больной установлен диагноз: Фибромиома матки. Опухоль правого яичника с подозрением на малигнизацию.

Выполнена операция в объеме гистерэктомии I типа, биопсии сальника. Интраоперационно выявлено: матка увеличена до размера 10 нед беременности за счет интрамуральных фиброматозных узлов, наружная поверхность гладкая.

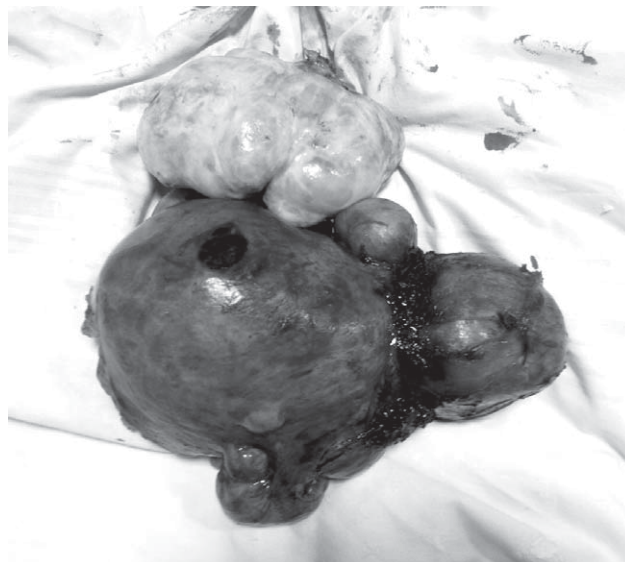
Позади матки имеется кистозно-солидное образование размерами 20×27 см, многокамерное с прозрачным содержимым (рис. 1). Образование соединено с телом матки «ножкой». Маточные трубы – 8,0×0,5 см, не изменены. Яичники белесоватые 2,5×2,0×1,0 см.

Гистологическое заключение: фибромиома матки, вну-

**Нетипова мезенхімальна пухлина матки, представлена цистаденомою (Випадок з практики. Огляд літератури) В.С. Сухін, О.В. Слободянюк, Л.Д. Скрипник**

Кістозні утворення, які виявляють у порожнині малого таза у жінок, як правило, виходять з придатків матки і найчастіше односторонні. Однак вкрай рідко діагностують і серозні цистаденоми матки. Основний метод діагностики – трансвагінальна ехографія, який, однак, не дозволяє провести диференціальну діагностику цистаденом яєчників та матки, у тому числі зі злоякісною патологією. Лікування серозних цистаденом – хірургічне.

**Ключові слова:** цистаденома матки, діагностика, онкологічна патологія статевих органів.



**Рис. 2. Операционный препарат – матка с наличием цистаденомы**

тренний эндометриоз, серозная цистаденома матки (рис. 2). В яичниках единичные простые кисты. Сальник без патологии.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная своевременно выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. Прогноз благоприятный.

Таким образом, описанный клинический случай серозной цистаденомы матки свидетельствует о трудности инструментальной и клинической диагностики данной патологии. Согласно опыту нашей клиники, выявленный случай является вторым за последние 5 лет.

### ВЫВОДЫ

Опухоли малого таза требуют проведения тщательной инструментальной диагностики, в том числе в дифференциальном аспекте, так как даже в редких случаях возможно выявление высокозлокачественной онкологической патологии. Таким пациенткам необходимо проведение лечения в онкологическом стационаре. Ввиду редкой встречаемости данной патологии в литературе эти случаи не описаны.

**Atypical mesenchymal tumor of the uterus, represented by cystadenoma (A case from practice. Literature review) V.S. Sukhin, O.V. Slobodyanyuk, L.D. Skrypnik**

Cysts, which can be revealed in female pelvis, usually come from the uterine adnexae, and can be often single-sided. However, there can be also detected serous cystadenomas of the uterus, albeit extremely rare. The main diagnostic method is transvaginal echography, which, however, does not allow performing differential diagnosis between cystadenomas of ovaries and uterus, including malignant cases. The treatment of serous cystadenoma is surgical.

**Key words:** uterine cystadenoma, diagnosis, oncological genital disease.

### Сведения об авторах

**Сухин Владислав Сергеевич** – Отделение онкогинекологии ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», 61024, г. Харьков, ул. Пушкинская, 82; тел.: (067) 573-37-84

**Слободянюк Ольга Владимировна** – Отделение онкогинекологии ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», 61024, г. Харьков, ул. Пушкинская, 82; тел.: (067) 271-53-77

**Скрипник Лариса Дмитриевна** – Отделение онкогинекологии ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», 61024, г. Харьков, ул. Пушкинская, 82; тел.: (050) 632-55-03

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Carpenter A.M. The curious case of the uterine cyst / A.M. Carpenter, D.S. Rush, N.S. Moawad // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2017. – Vol. 24, № 6. – P. 884–885.
2. Cheung W. Coexisting Endosalpingiosis and Subserous Adenomyosis / W. Cheung, V. Cheung // J. Min. Invasive Gyn. – 2015. – Vol. 22. – P. 315–316.
3. Heatley M.K. Florid cystic endosalpingiosis of the uterus / M.K. Heatley, P. Russel // J. Clin. Path. – 2001. – Vol. 54. – P. 399–400.
4. Irvine G.M. A Case of Uterus Bicornis with Advanced Pregnancy Complicated by a Large Pelvic Cyst / G.M. Irvine / Ind. Med. Gaz. – 1936. – Vol. 71, № 6. – P. 339–340.
5. Low S.C.A. A case of cystic leiomyoma mimicking an ovarian malignancy / S.C.A. Low, C.L. Hong // Ann. Acad. Med. – 2004. – Vol. 33, № 3. – P. 371–374.
6. Malik A.H. Ruptured primary uterine serosal hydatid cyst: a rare case report / A.H. Malik, S. Bashir, A.A. Rather // Gyn. Surg. – 2005. – Vol. 2. – P. 25–26.
7. Mesothelial inclusion cysts (so-called benign cystic mesothelioma) – a clinicopathological analysis of six cases / K. Urbańczyk, K. Skotniczny, J. Kuciński, J. Friediger // Pol. J. Pathol. – 2005. – Vol. 56. – P. 81–87.
8. Müllerian cyst of the uterus treated with laparoscopy and diagnosed using immunohistology / H. Nakae, Y. Osuga, A. Fujimoto [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2013. – Vol. 39, № 1. – P. 430–433.
9. Multilobular cyst as endosalpingiosis of uterine serosa: a case report / Y. Chang, E.M. Tsai, C.H. Yang [et al.] // The Kaohsiung J. Med. Sci. – 2003. – Vol. 19. – P. 38–40.
10. Nonovarian cystic lesions of the pelvis / P.L. Moyle, K.Y. Masako, A. Nakai [et al.] // Radiographics. – 2010. – Vol. 30. – P. 921–938.
11. Partyka L. Endosalpingiosis presenting as multiple pelvic 29 masses / L. Partyka, M. Steinhoff, A.P. Lourenco // J. Obst. Gyn. – 2014. – Vol. 34. – P. 279–281.
12. Serosal (subperitoneal) cysts of the uterus / A. Neri, C. Bahary, B. Eckerling, M. Lurie // Am. J. Obst. & Gynec. – 1968. – Vol. 102. – P. 612–614.

Статья поступила в редакцию 31.01.2018

Шановні читачі!

**ДП «Преса» розпочинає передплату  
на журнал «Здоровье женщины»  
на II півріччя 2018 року**

Передплату можна оформити за «Каталогом видань України»:

- у відділеннях поштового зв'язку
- в операційних залах поштамтів
- у пунктах приймання передплати
- на сайті ДП «Преса» [www.presa.ua](http://www.presa.ua)
- на сайті УДППЗ «Укрпошта» [www.ukrposhta.ua](http://www.ukrposhta.ua)

НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: **74598**



# Гепатобіліарна патологія у вагітних – акушерські аспекти

О.В. Голяновський, В.І. Мамчич, М.О. Чайка, Ю.В. Слободян

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

В останні роки відзначається підвищення частоти патологій гепатобіліарної системи у молодому віці, причому у жінок у 4–7 разів частіше, ніж у чоловіків, що призводить до збільшення числа вагітних із захворюваннями печінки. У зв'язку з цим вивчення особливостей клініки і діагностики захворювань гепатобіліарної системи у вагітних, а також їхне ведення залишається актуальною проблемою і сьогодні. У статті представлені сучасні дані щодо питань патогенезу, діагностики та лікування гепатобіліарної патології у вагітних, наведені результати статистичного аналізу історій хвороб вагітних з цією патологією.

**Ключові слова:** гепатобіліарна патологія, холецистит, жовчнокам'яна хвороба, вагітність.

Екстрагенітальні захворювання у вагітних – одна з основних причин материнської та перинатальної патології. У структурі екстрагенітальної патології хронічні захворювання печінки і жовчовивідних шляхів посідають особливе місце і становлять у вагітних 3%. Значний відсоток з цих захворювань належить жовчнокам'яній хворобі (ЖКХ), яку діагностують у 2–4% вагітних. Частота гострого холециститу під час вагітності становить 0,1% [9]. Частота холецистектомій під час вагітності – 0,1–3% [1].

Хвороби печінки у вагітних можна поділити на дві групи: супутні захворювання та ті, які безпосередньо пов'язані з гестацією.

До першої групи входять захворювання, що не пов'язані з вагітністю і виникають під час вагітності (гострі вірусні гепатити) або вагітність розвивається на тлі вже наявної патології гепатобіліарної системи (хронічний гепатит, хронічний холецистит, ЖКХ, цироз печінки, синдром Жильбера). До другої групи (пов'язаної з вагітністю) – гостра жирова дистрофія печінки (синдром Шихана), внутрішньопечінковий холестаза вагітних і HELLP-синдром. У всіх хворих з патологією печінки акушерська ситуація характеризується підвищеною частотою передчасних пологів і великою перинатальною смертністю – до 11–13%, відзначається також висока частота тяжких післяпологових кровотеч [4].

Вагітність супроводжується фізіологічними змінами у будь-якій системі організму. Функціональні навантаження, яких зазнає печінка, особливо збільшуються у другій половині вагітності. Під час вагітності на тлі гормональних перебудов спостерігається підвищення в'язкості жовчі, що у поєднанні з моторно-тонічними розладами жовчного міхура і жовчовивідних шляхів зумовлює розвиток холелітазу і дебютування ЖКХ [5]. Підвищення літогенності жовчі під час вагітності відбувається як наслідок впливу естрогену і прогестерону на колоїдну рівновагу жовчі і скоротливу здатність жовчного міхура. Ризик розвитку ЖКХ збільшується під час повторних вагітностей у жінок, які хворіють на хронічний холецистит і мають кілька факторів ризику. Гостре порушення прохідності жовчних шляхів унаслідок обтурації каменями або слизом спричинює порушення кровообігу у стінці жовчного міхура та 90% випадків гострого холециститу [11, 2]. У пізні терміни вагітності

зменшення екскурсії діафрагми призводить до ослаблення одного з найважливіших компонентів механізму спорожнення жовчного міхура [4]. Ожиріння і, зокрема, високий індекс маси тіла до вагітності є додатковим сильним епідеміологічним чинником, що корелює з утворенням жовчних каменів [12].

Діагностика хвороб жовчного міхура може представляти труднощі для акушера-гінеколога, позаяк у багатьох здорових вагітних виявляють диспепсичні явища, що імітують гепатобіліарну патологію.

Пізно встановлений діагноз гострого холециститу збільшує ризик перфорації, що може призвести до генералізованого перитоніту або сепсису, передчасних пологів, перинатальних втрат і материнської смертності [6].

**Мета дослідження:** аналіз та розроблення оптимальної діагностичної та лікувальної тактики (консервативні та хірургічні методи) у вагітних з патологією гепатобіліарної системи.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У клініках хірургії, акушерства і гінекології на базі Київської обласної клінічної лікарні та КЗКОР «КОЦОЗМіД» у період з 2007 р. до 2017 р. прооперовано 3721 хвору з приводу ЖКХ, проліковано 729 хворих з гострим холециститом і проведено 28 170 пологів. Методом вибору у діагностиці ЖКХ, гострого холециститу і жовтяниць у вагітних у I–II триместрі є ультразвукове дослідження (УЗД); у III триместрі, коли збільшена матка перекриває гепатопанкреатобіліарну зону, можливості цього методу значно обмежені. Оскільки під час УЗД можуть не виявити дрібні камені або ті, що розташовані у протоках, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) допомагає у діагностиці та лікуванні гострого холециститу [14]. У випадках неінформативності УЗД та МРТ у III триместрі вагітності можливе застосування КТ [15, 16]. Лабораторні і біохімічні методи діагностики у вагітних проведені у повному об'ємі.

У дослідженні була використана класифікація гострого холециститу згідно з Токійськими клінічними рекомендаціями за 2013 р.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Хронічні захворювання печінки і позапечінкових жовчних проток виявлено у 1577 (5,6%) від усіх пологів (28 170). Серед них дискінезія жовчних шляхів виявлена у 125 (7,9%). ЖКХ, яка не потребувала оперативного втручання, була діагностована у 44 (2,8%) вагітних. Гіпербілірубінемію вагітних діагностовано у 478 жінок (1,7%), переважно надпечінкові та печінкові форми. Хронічний калькульозний холецистит, ускладнений механічною жовтяницею калькульозного генезу, зафіксовано у 6 вагітних. Під час проведення аналізу у 4 вагітних виявилася ефективною консервативна терапія із застосуванням ендоскопічного трансдуоденального розширення великого дуоденального сосочка, 2 вагітним у I–II триместрі виконана лапароскопічна холецистектомія.

Гострий калькульозний холецистит у вагітних частіше діагностують у I та II триместрах (73%). Чотирнадцять вагітних прооперовані з приводу гострого холециститу. У 14% вагітних біліарна патологія «маскується» раннім гестозом з нудотою та блюванням, бодем у правому підребер'ї. Перебіг захворювань гепатобіліарної системи у 50% випадків є асимптомним.

У більшості жінок з хронічними захворюваннями печінки та жовчного міхура спостерігається ускладнений перебіг вагітності. Летальних випадків у вагітних з гепатобіліарною патологією не відзначено.

Методом вибору у діагностиці ЖКХ, гострого холециститу і жовтяниці у вагітних у I–II триместрі є УЗД. Використання ультразвуку є безпечним під час вагітності без будь-яких обмежень щодо дії рентгеновського випромінювання чи необхідності застосування контрастного середовища. Іншими перевагами УЗД є безпечність, доступність та відносно недорого вартість. Класичні сонографічні ознаки гострого холециститу (потовщена стінка жовчного міхура понад 3 мм, наявність шаруватості, каменів, стан прилеглих тканин, сонографічна ознака Мерфі) ідентичні як у вагітних, так не вагітних жінок [14]. Під час ЕРХПГ можна виконувати сфінктеротомію для лікування панкреатиту та запобігання обструкції каменями загальної жовчної протоки. Теоретичний ризик радіаційного опромінення плода при ЕРХПГ (приблизно 310 мрад) не викликає занепокоєння, коли його проводять після I триместра вагітності [14]. Інтраопераційна та ендоскопічна холангіографія чинить мінімальне радіаційне навантаження на вагітну та плід, і її можна селективно застосовувати під час вагітності з обов'язковим використанням екрануючого фарму.

Метод МРТ вважається безпечним та надійним під час вагітності у діагностиці абдомінального болю різної етіології, його можна використовувати у всіх триместрах вагітності.

Головним недоліком КТ є радіаційне опромінення, хоча кількість вважається відносно невеликою – коливається від 1 до 5 рад. Основні проблеми, пов'язані з впливом радіаційного випромінювання, – це його канцерогенний потенціал і тератогенний ефект [15, 16]. Беручи до уваги, що ризик летальності від раку у дітей, за оцінками, 1 на 2000, доза радіаційного опромінення (приблизно 5 рад, або 0,05 Гр) плода під час проведення КТ-дослідження малого таза у період гестації, як вважають, збільшує цей ризик вдвічі [8].

Гострий холецистит і холедохолітаз за відсутності ефекту від консервативного ведення (внутрішньовенна інфузійна, знеболювальна, антибактеріальна терапія) підлягають оперативному лікуванню. Під час лікування гострого холециститу патогенетично обґрунтовано є рання декомпресія жовчного міхура і жовчних шляхів. У I–II триместрі вагітності недо-

цільним є дотримання активної вичікувальної тактики, яка нерідко зумовлює втрату оптимальних термінів виконання оперативного втручання, що значно погіршує його безпосередні результати.

Сучасна хірургічна тактика у I–II триместрі передбачає проведення ЕРХПГ з балонним розширенням великого дуоденального сосочка з екстракцією конкрементів і наступною лапароскопічною холецистектомією без зовнішнього дренивання холедоха. У кінці III триместра необхідно вирішувати питання щодо тактики розродження з наступним втручанням на жовчовивідній системі (лапароскопічним чи лапаротомічним доступом).

У разі загрози передчасних пологів у післяопераційний період проводять токоліз β-адреноміметиками [3].

Лапароскопічне хірургічне втручання є методом вибору у першій половині вагітності. Лапароскопія зменшує операційну травму, кількість маніпуляцій з маткою, скорочує відновний період і повернення до звичайної дієти, отже, знижує ризик передчасних пологів порівняно з відкритою хірургією. Пневмоперитонеум необхідно підтримувати на рівні 10–12 мм рт.ст. і стан плода можна контролювати за допомогою УЗД до та після операції. Хоча існували теоретичні побоювання щодо впливу пневмоперитонеуму на стан плода (наприклад, підвищений внутрішньочеревний тиск і плодовий ацидоз під час пневмоперитонеуму з двоокисом вуглецю), не було виявлено жодних несприятливих ефектів при максимальному тиску пневмоперитонеуму 10–12 мм рт.ст. і тривалості операції менше 60 хв [13]. Одним з недоліків лапароскопії є ризик пошкодження вагітної матки. Під час лапаротомного хірургічного втручання спостерігається більш висока частота передчасних маткових скорочень, що потребує токолітичної терапії, порівняно з лапароскопічним методом [7, 10].

## ВИСНОВКИ

Надзвичайно важливі своєчасне виявлення і лікування хронічних захворювань печінки ще до настання вагітності. Вагітність пред'являє значні вимоги до організму, дуже часто видозмінює перебіг захворювання і може призводити до декомпенсації хвороби. Ретельне оцінювання ступеня ризику для матері і плода повинне здійснюватися у кожному конкретному випадку. Це необхідно для вибору правильної тактики ведення і лікування хворих при настанні вагітності.

Покращенню результатів лікування біліарної патології у вагітних сприяє спільна робота акушерів-гінекологів, хірургів і анестезіологів для вироблення оптимальної тактики ведення з максимальним використанням менш травматичних лапароскопічних методик.

## Гепатобилиарная патология у беременных – акушерские аспекты

**О.В. Голяновский, В.И. Мамчич, М.А. Чайка, Ю.В. Слободян**

В последние годы отмечается повышение частоты патологии гепатобилиарной системы в молодом возрасте, причем у женщин в 4-7 раз чаще, чем у мужчин, что ведет к увеличению числа беременных с заболеваниями печени. В связи с этим изучение особенностей клиники и диагностики заболеваний гепатобилиарной системы у беременных, а также разработка оптимальной тактики их ведения остается актуальной проблемой и сегодня. В статье представлены современные результаты о гепатобилиарной патологии у беременных (вопросы патогенеза, диагностики и лечения), приведены данные статистического анализа историй болезней беременных с этой патологией.

**Ключевые слова:** гепатобилиарная патология, холецистит, желчнокаменная болезнь, беременность.

## Hepatobiliary pathology in pregnancy – obstetric aspects

**O.V. Golyanovsky, V.I. Mamchych, M.O. Chaika, Yu.V. Slobodian**

In recent years, an increase in the frequency of pathology of the hepatobiliary system has been observed at younger ages, and in women it is 4–7 times more frequent than in men, which leads to an increase in the number of pregnant women with liver disease. In this connection, the study of the features of the clinic and diagnosis of diseases of the hepatobiliary system in pregnant women, as well as the development of optimal tactics for their management remains an urgent problem and at present. The article presents data on hepatobiliary pathology in pregnant women (issues of pathogenesis, diagnosis and treatment), data of statistical analysis of the histories of the diseases of pregnant women with this pathology are presented.

**Key words:** hepatobiliary pathology, cholecystitis, gallstones, pregnancy.

Сведения об авторах

**Голяновский Олег Владимирович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская,1; тел.: (044) 489-49-35. *E-mail: golyanovskyy@bigmir.net*

**Мамчич Владимир Иванович** – Кафедра хирургии и проктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская,1; тел.: (044) 424-98-27

**Чайка Михаил Александрович** – Кафедра хирургии и проктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская,1; тел.: (044) 424-98-27

**Слободян Юлия Васильевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 489-49-35. *E-mail: slobodyaniulija@gmail.com*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Айламазян Э.К., Радзинский В.Е., Кулаков В.И., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. – М., 2009.
2. Еремина Е.Ю. Заболевания органов пищеварительной системы у беременных (случаи из практики) // Медицинский альманах. – 2010.
3. Запорожан В.М., Цегельський М.Р., Рожковська Н.М. Акушерство і гінекологія. Підручник: У 2 томах. Т. 1. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – 472 с.
4. Иванян А.Н. Беременность и заболевания печени (учебно-методическое пособие). – Смоленск, 2009. – 67 с.
5. Affleck DG, Handrahan DL, Egger MJ, et al. The laparoscopic management of appendicitis and cholelithiasis during pregnancy. *Am J Surg.* 1999;178:523–529.
6. Augustin G, Majerovic M. Non-obstetrical acute abdomen during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;131: 4–12.
7. Barone JE, Bears S, Chen S, Tsai J, Russell JC. Outcome study of cholecystectomy during pregnancy. *Am J Surg* 1999; 177:232–6.
8. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, et al. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2008;112:333–340.
9. Dietrich CS, Hill CC, Hueman M. Surgical diseases presenting in pregnancy. *Surg Clin North Am.* 2008;88:408–419.
10. J.Y. Tseng, et al Acute Cholecystitis During Pregnancy Taiwan *J Obstet Gynecol.* – September 2009. – Vol. 48, No 3, 305–307.
11. Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, et al. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology.* 2005;41:359–365.
12. Ko CW. Risk factors for gallstone-related hospitalization during pregnancy and the postpartum. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:2263–2268.
13. Moreno-Sanz C, Pascual-Pedreno A, Picazo-Yeste JS, et al. Laparoscopic appendectomy during pregnancy: between personal experiences and scientific evidence. *J Am Coll Surg.* 2007;205:37–42.
14. Noridelle B. Gilo, md, dennis amini, md, ms, and helain j. Landy, md. Appendicitis and Cholecystitis in Pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology* Volume 52, Number 4, 2009, 586–596.
15. Pedrosa I, Levine D, Eyvazzadeh A, et al. MR imaging evaluation of acute appendicitis in pregnancy. *Radiology.* 2006;238: 891–899.
16. Wang PI et al. Imaging of pregnant and lactating patients: part 2, evidence-based review and recommendations. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Apr;198(4):785-92. doi: 10.2214/AJR.11.8223.

Статья поступила в редакцию 06.02.2018



# Профілактика плацентарної дисфункції у вагітних з артеріальною гіпертензією в умовах йодного дефіциту

Н.І. Мушак

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

У статті представлені результати профілактики плацентарної дисфункції (ПД) у вагітних з артеріальною гіпертензією (АГ) в умовах йодного дефіциту.

**Мета дослідження:** зниження частоти ПД у вагітних в умовах йодного дефіциту на тлі АГ на підставі вивчення особливостей формування та функціонального стану фетоплацентарного комплексу, шляхом розроблення та впровадження комплексу лікувально-профілактичних заходів.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 100 вагітних, які мешкають в умовах йодного дефіциту. Серед них 70 жінок із АГ, які становлять групу високого ризику щодо розвитку ПД. Усі пацієнтки були розподілені на такі групи: I група – 30 вагітних, які одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи з метою профілактики ПД; II група – 40 вагітних, які одержували розроблену нами методику профілактики ПД. У контрольну групу увійшли 30 здорових вагітних, які проживають в умовах ендемічного йодного дефіциту, народжують вперше, без соматичної патології, розроджених через природні пологові шляхи.

**Результати.** У результаті проведених досліджень встановлено, що формування і функціональний стан фетоплацентарного комплексу у вагітних із високим ризиком розвитку ПД характеризується значущим рівнем порушень функціонального стану плода, плаценти на тлі виражених гемодинамічних і ендокринних порушень.

**Заклучення.** Використання запропонованої лікувально-профілактичної методики дозволяє знизити частоту розвитку плацентарної дисфункції, загрози переривання вагітності, передчасних пологів, затримки росту у вагітних в умовах йодного дефіциту на тлі артеріальної гіпертензії.

**Ключові слова:** природний йодний дефіцит, артеріальна гіпертензія, плацентарна дисфункція, ендокринна функція фетоплацентарного комплексу, профілактика плацентарної дисфункції.

У сучасному акушерстві та перинатології актуальними є питання, пов'язані з гестаційними ускладненнями, підгрунтами яких є порушення фізіологічної взаємодії між материнським, плацентарним і плодовим компонентами фетоплацентарної системи [1–3]. Розвиток плацентарної дисфункції (ПД), зумовлений морфофункціональними змінами у плаценті, супроводжується дистресом плода, затримкою росту та розвитку плода і є однією з основних причин перинатальної захворюваності та смертності (20% випадків перинатальної смерті безпосередньо пов'язано з патологією плаценти). Частота ПД коливається від 20 до 75% залежно від факторів, які обтяжують вагітність. Висока частота ПД зумовлена зростанням соматичної та гінекологічної захворюваності серед жінок репродуктивного віку, у яких виявлено хронічні бактеріальні та вірусні інфекції [1, 3–5]. Значну роль відіграють соціально-економічні фактори – урбанізація населення, збільшення техногенного навантаження, несприятливий вплив екологічних чинників, зниження рівня життя окремих груп населення, що є тлом для підвищення рівня захворюваності жінок [5–7].

Хронічна ПД має багатофакторну природу. Одним із етіологічних факторів її розвитку в сучасних умовах є наявність артеріальної гіпертензії (АГ). Згідно з даними літератури, частота ПД у вагітних на тлі хронічної АГ досягає у середньому 45–60%. Хронічна АГ та йододефіцитні захворювання (ЙДЗ) призводять до порушення адаптаційних можливостей материнського організму, що зумовлює неадекватне забезпечення потреб плода і є однією з основних причин перинатальних втрат. За неспроможності адаптаційних можливостей материнського організму на тлі хронічної АГ у поєднанні з ЙДЗ може виникнути синдром поліорганної функціональної недостатності, який посідає одне з основних місць серед причин материнської і перинатальної смертності [3, 8].

Усе викладене вище є чітким обґрунтуванням актуальності обраного наукового напрямку та підставою до проведення даного наукового дослідження, яке дозволяє розв'язати важливе завдання сучасного акушерства.

**Мета дослідження:** зниження частоти ПД у вагітних в умовах йодного дефіциту на тлі АГ на підставі вивчення особливостей формування та функціонального стану фетоплацентарного комплексу, шляхом розроблення та впровадження комплексу лікувально-профілактичних заходів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети і завдань було обстежено 100 вагітних, які мешкають в умовах йодного дефіциту. Серед них 70 жінок із АГ, які становлять групу високого ризику щодо розвитку ПД. Усі пацієнтки були розподілені на такі групи:

- I група – 30 вагітних, які одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи з метою профілактики ПД;
- II група – 40 вагітних, які одержували розроблену нами методику профілактики ПД.

У контрольну групу (КГ) увійшли 30 здорових вагітних, які проживають в умовах ендемічного йодного дефіциту, народжують вперше, без соматичної патології, розроджених через природні пологові шляхи.

Запропонована нами лікувально-профілактична методика полягає у тому, що вагітним на тлі хронічної АГ в умовах йодного дефіциту (II група) з метою зменшення існуючих розладів ендокринної функції фетоплацентарного комплексу (ФПК) та для забезпечення його повноцінного формування і функціонування призначали препарати мікронізованого прогестерону (200–400 мг/добу per vaginum) та L-аргінін (5 мл per os протягом 10 днів). Курс запропонованої вагітним II групи методики становив 10–14 днів у терміни 10–12, 22–24 та 32–34 тиж гестації. Терміни було обрано з урахуванням особливостей ембріо- та плацентогенезу, етапів формування ФПК та загальноприйнятих критичних періодів гестації.

Ехографічні та доплерометричні дослідження були виконані на ультразвуковому апараті «Elega», Toshiba «SSH-140A» та «Siemens «Sonoline SL-250»: визначення кількості і тривалості дихальних рухів плода (ДРП); рухової активності

плода (РАП); тону плоду (ТП); структури плаценти (СП); у якості одного з показників враховували ступінь зрілості плаценти (СЗП); об'єм навколоплідних вод (ОНВ). Отримані дані аналізували відповідно до шкали оцінки функціонального стану фетоплацентарної системи (Г.М. Савельєва та співавт., 2000). Допплерометричні дослідження кровообігу у функціональній системі мати–плацента–плід проводили на тому самому апараті, що дозволяє одержувати зображення досліджуваної судини з наступною реєстрацією доплерограм. Досліджували індекс резистентності (ІР) і систоло-діастолічне відношення (СДВ). Виконували доплерометричні дослідження кровотоку в артерії пуповини (АП), у правій і лівій маткових артеріях (МА), середній мозковій артерії плода (СМА). Використовували діагностичні критерії порушень кровообігу у функціональній системі мати–плацента–плід у ІІІ триместрі вагітності, запропоновані А.Н. Стрижаковим і співавторами (2000).

Оцінювання реактивності серцево-судинної системи плода під час вагітності здійснювали за допомогою кардіотокографічних досліджень на фетальних моніторах Hewlett Packard «Series 50» та Biomedica «O.T.E. 2226». Під час аналізу записів КТГ визначали такі показники: базальну частоту серцебиття плода, стабільність базальної частоти серцебиття; акцелерації за кількістю рухів плода і скорочень матки; акцелерації за видом; децелерації за кількістю і типом; децелерації за видом. Інтерпретацію отриманих даних проводили відповідно до шкали оцінки реактивності серцево-судинної системи плода (В.Н. Серов та співавт., 2000).

Вивчення ендокринологічного статусу містило визначення радіоімунологічним методом вмісту естріюлу, прогестерону та плацентарного лактогену (О.Г. Резніков, 2000).

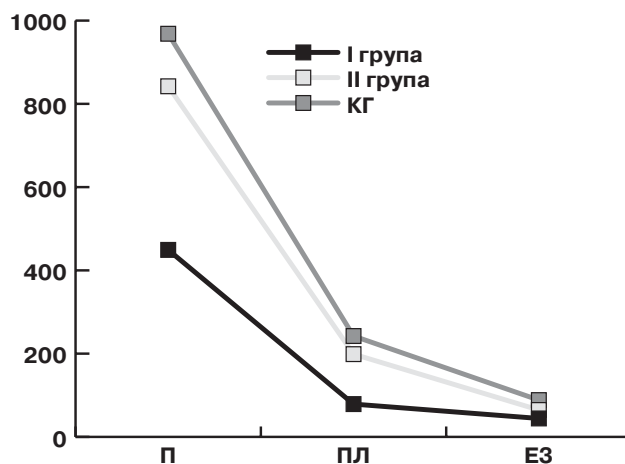
Математичні методи дослідження були виконані згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера (2008) з використанням комп'ютера «Pentium-IV». Достовірність відмін пар середніх обчислювали за допомогою критеріїв Стьюдента та Фішера. Графіки оформлювали за допомогою програм Microsoft Excell 7.0.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для адекватного оцінювання функціонального стану ФПК був використаний порівняльний методологічний підхід, що ґрунтується на визначенні плацентографічних, фотометричних, гемодинамічних і ендокринологічних показників у динаміці вагітності. Терміни обстеження жінок вибрані з урахуванням рекомендацій низки авторів щодо оптимального оцінювання порушень у системі мати–плацента–плід [1, 5, 7].

Запропонований нами лікувально-профілактичний метод спрямований на профілактику порушень гормональної функції ФПК в обстежених вагітних. Після проведення профілактики та лікування у пацієнок ІІ групи відбулися достовірні зміни гормонального статусу. Так, рівень прогестерону (П) у ІІ групі вагітних у всі порівнювані терміни вагітності наближався до показників КГ. У 18–20 тиж вагітності рівень П у ІІ групі достовірно не відрізнявся від показника у КГ, хоча і був нижче ( $368,6 \pm 21,4$  нмоль/л проти  $468,4 \pm 21,2$  нмоль/л відповідно;  $p > 0,05$ ), але був достовірно вище порівняно з показником у І групі дослідження ( $368,6 \pm 21,4$  нмоль/л проти  $218,6 \pm 22,1$  нмоль/л відповідно;  $p < 0,05$ ). У терміні 22–24 тиж вагітності у жінок ІІ групи спостерігалася достовірне збільшення рівня П порівняно з І групою –  $636,3 \pm 24,3$  нмоль/л і  $431,3 \pm 24,3$  нмоль/л відповідно, у 28–32 тиж вагітності –  $842,2 \pm 12,6$  нмоль/л проти  $449,2 \pm 14,6$  нмоль/л у І групі ( $p < 0,05$ ) та майже наближався до показника у КГ –  $968,4 \pm 14,6$  нмоль/л.

Вивчення рівня гормонів ФПК в обстежених вагітних дозволило встановити, що рівень плацентарного лак-



Мал. 1. Рівень гормонів ФПК у 28–32 тиж в обстежених вагітних

тогену (ПЛ) у всі терміни вагітності у пацієнок ІІ групи практично наближався до його рівня у КГ, не маючи достовірної різниці (у 18–20 тиж –  $62,6 \pm 11,4$  нмоль/л проти  $68,4 \pm 21,2$  нмоль/л відповідно, у 22–24 тиж –  $76,4 \pm 11,4$  нмоль/л проти  $86,5 \pm 11,4$  нмоль/л відповідно, у 28–32 тиж –  $198,8 \pm 11,4$  нмоль/л проти  $242,3 \pm 11,7$  нмоль/л відповідно). Починаючи з 22–24-го тижня гестації, рівень ПЛ у вагітних І групи був достовірно нижче порівняно з вагітними ІІ групи:  $61,4 \pm 12,7$  нмоль/л проти  $76,4 \pm 11,4$  нмоль/л відповідно,  $p < 0,05$ ; у 28–32 тиж –  $78,8 \pm 12,4$  нмоль/л проти  $198,8 \pm 11,4$  нмоль/л у ІІ групі та  $242,3 \pm 11,7$  нмоль/л у КГ відповідно;  $p < 0,01$ .

Ці зміни є ознаками порушення функціонування ФПК у вагітних І групи і вимагають додаткових лікувальних заходів на відміну від вагітних ІІ групи, у яких завдяки впровадженню розробленого нами комплексу лікувально-профілактичних заходів вдалося компенсувати гормональну функцію ФПК. Під час вивчення рівня ЕЗ встановлено його достовірне збільшення у ІІ групі порівняно з рівнем його у І групі:  $64,6 \pm 1,4$  нмоль/л проти  $44,3 \pm 1,6$  нмоль/л у І групі та  $88,4 \pm 1,4$  нмоль/л у КГ відповідно;  $p < 0,05$  (мал. 1).

Отже, вивчення гормональної функції ФПК у вагітних досліджуваних груп після проведення комплексного лікування дозволило встановити компенсацію функціонування ФПС у вагітних ІІ групи на тлі АГ у умовах йодного дефіциту, тому цим жінкам необхідно проводити гормональну корекцію ФПК у критичні терміни вагітності.

Для спостереження за ефективністю та безпечністю запропонованої комплексної лікувально-профілактичної методики в обстежених вагітних разом із загальноклінічним обстеженням виконували ультразвукове дослідження з використанням доплерометрії матково-плацентарного та плодового кровотоку.

Під час аналізу показників функціонального стану плода у 18–20 тиж вагітності фіксували відсутність достовірних відмінностей між основними показниками, що, на нашу думку, пояснюється низьким рівнем цих показників в обох групах. Аналогічна закономірність відзначена і при оцінюванні показників стану плаценти і навколоплідних вод. Достовірні розходження з показниками стану ФПК у вагітних ІІ групи порівняно з вагітними І групи були відсутні ( $p > 0,05$ ) у цьому терміні вагітності.

При терміні вагітності 22–24 тиж гестації відмінності між групами порівняння мали достовірну різницю. Під час використання запропонованої нами методики вже у цей термін

вагітності частота ранньої форми ЗРП була достовірно нижче (II група – 2,5% проти 6,7% – I група;  $p<0,05$ ), порушення серцевої діяльності плода (II група – 2,5% проти 13,4% – I група;  $p<0,05$ ) також, як і рівень порушень дихальної, рухової активності та тонусу плода, спостерігалось тільки у вагітних I групи і становило по 3,3%.

Передчасне дозрівання плаценти діагностували в 1 випадку у II групі проти 3 випадків у I групі, що становило 2,5% проти 10,0% відповідно;  $p<0,05$ . Амніотичний індекс також мав істотні зміни. Зокрема, у вагітних II групи його зміни не зафіксовані проти 6,7% у вагітних I групи;  $p<0,05$ .

Оцінюючи стан ФПК у цілому у досліджуваних групах у цей термін вагітності, треба відзначити, що частота усіх форм ПД була достовірно нижче у вагітних II групи при використанні запропонованої нами методики профілактики її розвитку. Так, рівень задовільного стану ФПК у вагітних II групи після застосування розробленої нами профілактики розвитку ПД становив 92,5% випадків проти 80,0% у вагітних I групи, рівень компенсованої ПД становив 5,0% проти 13,3% випадків у вагітних I групи, субкомпенсованої – достовірно знизився до 2,5% проти 6,7% випадків у I групі відповідно ( $p<0,05$ ). Декомпенсована ПД не спостерігалася в обох досліджуваних групах.

У вагітних II групи за використання запропонованої нами методики у 28–30 тиж вагітності частота ранньої форми ЗРП була достовірно нижче (II група – 2,5% проти 10,0% – I група;  $p<0,05$ ), порушення серцевої діяльності плода (II група – 5,0% проти 13,3% – I група;  $p<0,05$ ) також, як і рівень порушень дихальної (II група – 2,5% проти 10,0% – I група;  $p<0,05$ ) і рухової активності плода (II група – 5,0% проти 13,3% – I група;  $p<0,05$ ), порушений тонуус плода спостерігався в 1 випадку у I групі, що становило 3,3%.

Передчасне дозрівання плаценти діагностували у 2 випадках у II групі проти 3 випадків у I групі, що становить 5,0% проти 10,0% відповідно ( $p<0,05$ ). Амніотичний індекс також істотно змінювався, зокрема у вагітних II групи його зміни фіксували тільки у 2,5% випадків проти 10,0% випадків у вагітних I групи ( $p<0,05$ ).

Гемодинамічні дослідження у системі мати–плацента–плід у досліджуваних групах у терміні вагітності 28–30 тиж продемонстрували наявність достовірних гемодинамічних змін у системі МПК і ППК у жінок II групи порівняно з пацієнтками I групи. Так, якщо у II групі вагітних кутнезалеж-

ні індекси були достовірно нижчими, ніж у вагітних I групи ( $p<0,05$ ), то серед вагітних I групи, навпаки, спостерігалось підвищення ІР у МА та АП.

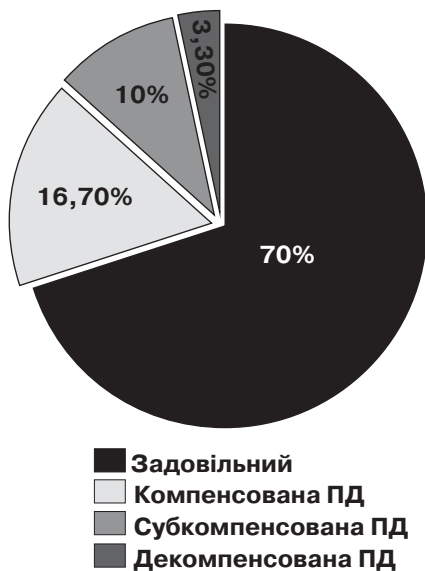
Слід зауважити, що і у II групі жінок, і у групі контролю у динаміці гестації відбувалось поступове зменшення периферійного судинного опору мікровакулярної системи плаценти, що супроводжувалось збільшенням плацентарної гемоперфузії та менш вираженим зниженням ІР в аорті плода порівняно з аналогічними показниками у МА та АП. Суттєвих відмінностей показників кровообігу у СМА плода між групами не було, доплерометричні індекси в обох групах залишалися у межах фізіологічної норми.

Оцінюючи стан ФПК у цілому у досліджуваних групах у цей термін вагітності, треба відзначити, що частота усіх форм ПД була достовірно нижче у вагітних II групи при використанні запропонованої нами методики профілактики її розвитку (мал. 2).

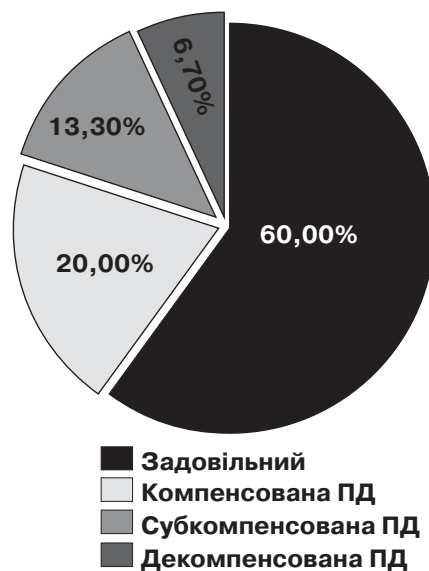
Загальна оцінка стану ФПК у 28–32 тиж вагітності у жінок II групи – рівень компенсованих порушень у системі мати–плацента–плід становив 10,0% проти 16,7% у вагітних I групи, у 5,0% відзначені субкомпенсовані зміни проти 10,0% випадків у вагітних I групи, відсутність декомпенсованої ПД проти одного випадку (3,3%) у вагітних I групи. Задовільний стан ФПК становив 85,0% випадків у II групі проти 70,0% випадків у I групі ( $p<0,05$ ).

Напередодні розродження стан плода оцінювали за даними КТГ. Під час проведення аналізу показників КТГ встановлено, що базальний рівень частоти серцевих скорочень у вагітних обох досліджуваних груп був у межах від 110 до 170 за 1 хв. Дані свідчать, що обчислення базального ритму не має діагностичного значення, оскільки середні його показники у плодів обох груп були близькі за значенням ( $p>0,05$ ). Спостерігалися зміни амплітуди миттєвих осциляцій (АМО) – достовірно збільшення їх до  $10,5\pm 0,2$  у II групі обстежуваних вагітних порівняно з  $5,2\pm 0,2$  – у вагітних I групи ( $p<0,05$ ); кількість акцелерацій була на рівні  $14,7\pm 0,6$  проти  $8,6\pm 0,3$  відповідно ( $p<0,05$ ), їхня амплітуда була достовірно вище –  $18,8\pm 1,6$  у вагітних II групи проти  $16,2\pm 1,2$  у вагітних I групи. Реактивний нестресовий тест у II групі обстежуваних вагітних становив 92,5% випадків порівняно з 83,3% у I групі.

Напередодні розродження були виявлені достовірні найбільш виражені відмінності у стані плода та плаценти між досліджуваними групами. Завдяки застосуванню розробленої



Мал. 2. Стан ФПК у 28–32 тиж в обстежених вагітних, %



Мал. 3. Стан ФПК у 37–39 тиж в обстежених вагітних, %



нами методики при аналізі ультразвукової плацентографії обстежених вагітних у 37–39 тиж у жінок II групи було виявлено достовірне збільшення товщини плаценти (гіперплазія – більше 45 мм) – у 5,0% випадків проти 13,3% – у вагітних I групи ( $p < 0,05$ ), стоншення (гіпоплазія – менше 25 мм) – у 5,0% випадків проти 13,3% відповідно ( $p < 0,05$ ), розширення судин плаценти і міжворсинчастого простору – у 2,5% проти 10,0% ( $p < 0,05$ ), передчасного дозрівання плаценти – у 5,0% випадків проти 16,7% відповідно ( $p < 0,01$ ). Це свідчить про ефективність застосованої нами методики у II групі вагітних.

На підставі аналізу даних БПП встановлено, що частота дихальних рухів плода у вагітних II групи була достовірно вище порівняно з показниками вагітних I групи –  $1,84 \pm 0,16$  проти  $1,08 \pm 0,38$  відповідно ( $p < 0,05$ ) і загальна оцінка БПП достовірно вище у вагітних II групи порівняно з показниками вагітних I групи –  $8,8 \pm 0,34$  проти  $6,8 \pm 0,82$  відповідно ( $p < 0,05$ ).

Підтвердження цих результатів демонструють гемодинамічні показники матково-плацентарно-плодового кровообігу у 37–39 тиж вагітності у досліджуваних групах. Як свідчать отримані дані, у II групі вагітних напередодні розродження спостерігалось поступове зниження ІР у МА ( $0,664 \pm 0,02$  проти  $0,820 \pm 0,02$  у I групі відповідно;  $p < 0,05$ ), АП ( $0,898 \pm 0,02$  проти  $0,961 \pm 0,04$  у I групі відповідно;  $p < 0,05$ ), швидкості кровообігу у венозній протоці ( $66,48 \pm 1,64$  см/с проти  $74,44 \pm 2,25$  см/с у I групі відповідно;  $p < 0,05$ ), що свідчить про збільшення плацентарної гемоперфузії і покращання функціонального стану ФПК. Плацентарний коефіцієнт (ПК) достовірно підвищився у II групі вагітних порівняно з даним показником у I групі ( $0,188 \pm 0,002$  проти  $0,164 \pm 0,002$  в I групі відповідно;  $p < 0,01$ ), що свідчить про підвищення плацентарної перфузії у цих вагітних. Це у свою чергу приводить до покращання показників матково-плацентарного кровообігу та стану плода.

### Профилактика плацентарной дисфункции у беременных с артериальной гипертензией в условиях йодного дефицита

**Н.И. Мушак**

В статье представлены результаты профилактики плацентарной дисфункции (ПД) у беременных с артериальной гипертензией (АГ) в условиях йодного дефицита.

**Цель исследования:** снижение частоты ПД у беременных в условиях йодного дефицита на фоне АГ на основании изучения особенностей формирования и функционального состояния фетоплацентарного комплекса, путем разработки и внедрения комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

**Материалы и методы.** Были обследованы 100 беременных, проживающих в условиях йодного дефицита. Среди них 70 женщин с АГ, которые составляют группу высокого риска по развитию ПД. Все пациентки были разделены на следующие группы: I группа – 30 беременных, получавших общепринятые лечебно-профилактические мероприятия с целью профилактики ПД; II группа – 40 беременных, получавших разработанную нами методику профилактики ПД. В контрольную группу вошли 30 здоровых беременных, проживающих в условиях эндемического йодного дефицита, рожавших впервые, без соматической патологии, родоразрешенных через естественные родовые пути.

**Результаты.** В результате проведенных исследований установлено, что формирование и функциональное состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с высоким риском развития ПД характеризуется значительным уровнем нарушений функционального состояния плода, плаценты на фоне выраженных гемодинамических и эндокринологических нарушений.

**Заключение.** Использование предложенной лечебно-профилактической методики позволяет снизить частоту развития плацентарной дисфункции, угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, задержки роста плода у беременных в условиях йодного дефицита на фоне артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** природный йодный дефицит, артериальная гипертензия, плацентарная дисфункция, эндокринная функция фетоплацентарного комплекса, профилактика плацентарной дисфункции.

Під час оцінювання загального стану ФПК напередодні розродження (мал. 3) спостерігалось істотне зменшення всіх форм ПД. Так, в обстежених вагітних II групи задовільний стан ФПК фіксували у 82,5% випадків проти 60,0% у вагітних I групи, компенсовану ПД – у 12,5% проти 20,0% у I групі вагітних, субкомпенсовану – у 5,0% проти 13,3% у вагітних II групи, а у I групі вагітних вона виявлена у 6,7% випадків. Частота і тяжкість ПД знизилася у 2,3 разу у вагітних II групи порівняно з вагітними I групи.

Узагальнюючи дані функціональних та лабораторних методів дослідження, на підставі змін у функціональному стані ФПК та гормоносинтезувальної функції плаценти встановлено, що запропонована нами методика дозволила достовірно знизити у 2,3 разу частоту розвитку та тяжкість ПД у вагітних на тлі АГ в умовах йодного дефіциту. З огляду на недостатню ефективність загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів нами запропонована нова методика профілактики та корекції ПД у вагітних цієї групи. Отримані клінічні, функціональні, лабораторні результати підтверджують ефективність даної методики, що є підставою рекомендувати її для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

### ВИСНОВКИ

Установлено, що формування і функціональний стан фетоплацентарного комплексу у вагітних з артеріальною гіпертензією в умовах йодного дефіциту характеризується значним рівнем порушень функціонального стану плода, плаценти на тлі виражених гемодинамічних і ендокринних порушень. Використання запропонованої нами лікувально-профілактичної методики дозволяє знизити частоту, тяжкість плацентарної дисфункції та синдрому затримки розвитку плода.

### Prophylaxis of placental dysfunction in pregnant women with arterial hypertension in conditions of iodine deficiency

**N.I. Muchak**

The results of prevention of placental dysfunction in pregnant women with arterial hypertension in conditions of iodine deficiency are presented.

**The objective:** was to reduce the frequency of PD in pregnant women under conditions of iodine deficiency against the background of hypertension on the basis of studying the peculiarities of the formation and functional state of the fetoplacental complex through the development and implementation of a complex of therapeutic and prophylactic measures.

**Materials and methods.** 100 pregnant women living in conditions of iodine deficiency were screened. Among them 70 women with hypertension constitute a high-risk group with respect to the development of PD. All patients were divided into the following groups: I group – 30 pregnant women who received the usual medical and prophylactic measures in order to prevent PD; The second group – 40 pregnant women who received the developed method of prevention of PD. The control group included 30 healthy pregnant women living in conditions of endemic iodine deficiency, born for the first time, without somatic pathology, born through natural birth lines.

**Results.** As a result of the conducted studies, it has been established that the formation and functional state of the fetoplacental complex in pregnant women, with a high risk of placental dysfunction, is characterized by a significant level of violations of the functional state of the fetus, the placenta, against the background of pronounced hemodynamic and endocrinological disorders.

**Conclusion.** The use of the proposed therapeutic and prophylactic technique allows reducing the incidence of placental dysfunction, the threat of abortion, premature birth, delayed fetal growth in pregnant women in conditions of iodine deficiency against the background of arterial hypertension.

**Key words:** natural iodine deficiency, arterial hypertension, placental dysfunction, endocrine function of the fetoplacental complex, prevention of placental dysfunction.

Сведения об авторе

Мушак Наталия Ивановна – ГВУЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 3; тел.: (050) 671-58-53. E-mail: Cenkler@i.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность. – М. «МЕД пресс-информ», 2009. – С. 159.
2. Sun Y., Yang Y.L., Yang H.X. Maternal and perinatal prognosis of pregnancy with chronic hypertension and analysis of associated factors // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2013. – Vol. 42, № 7. – P. 434–437.
3. Медведь В.І. Артеріальна гіпертензія у вагітних: що змінилося і що залишилося незмінним. www.health-ua.com
4. Мелліна І.М. Ускладнення вагітності у жінок з гіпертонічною хворобою: фактори ризику і профілактика // Вісник наукових досліджень. – 2013. – № 1. – С. 50–51.
5. Дашкевич В.Є. Скринінг перинатальних ускладнень в умовах йодного дефіциту / В.Є. Дашкевич, С.О. Герзанич, С.В. Бабенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – Т. 72, № 2. – С. 70–73.
6. Медведь В.И. Артериальная гипертензия и репродуктивное здоровье человека. Обзор конференции / В.И. Медведь // Медицинские аспекты. Здоровье женщины. – 2013. – № 2 (65). – С. 11–13.
7. Паєнок О.С. Особливості функціонування фетоплацентарного комплексу у вагітних із дифузним токсичним зобом / О.С. Паєнок // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 70–74.
8. Дашкевич В. Є. Функціональний стан системи мати-плацента-плід в умовах різної йодної забезпеченості / В.Є. Дашкевич, С.О. Герзанич // Перинатологія і педіатрія. – 2009. – № 4. – С. 45–50.

Статья поступила в редакцию 08.02.2018

СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»  
ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ

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

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

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

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

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

Адрес для переписки: ООО «Группа компаний Мед Эксперт», Украина, 04211, г.Киев-211, а/я 80;

Контактный телефон редакции +38 044 498-08-80

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

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

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна

# Предменструальный синдром и качество жизни женщины. Эффективность фитопрепаратов

В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
им. В.И. Кулакова Минздрава России

Медицинский совет. – №13, 2017

Предменструальный синдром (ПМС) – патологический симптомокомплекс, который значительно снижает качество жизни женщины. Этиология и патогенез его до настоящего времени изучены недостаточно, но определены направления в диагностике, лечении и профилактике, которым необходимо следовать. Лечение ПМС должно быть дифференцированным, учитывающим состояние общего и репродуктивного здоровья женщины, сопутствующие заболевания, степень тяжести ПМС, переносимость терапии и т. д.

**Ключевые слова:** предменструальный синдром, ПМС, качество жизни, витекс священный, *Vitex agnus-castus*, *Мастодинон*<sup>®</sup>, *Циклодинон*<sup>®</sup>.

Предменструальный синдром (ПМС), или синдром предменструального напряжения, рассматривается не как заболевание, а как сложный симптомокомплекс – патологическое состояние, характеризующееся циклически повторяющимися физическими, психоэмоциональными, поведенческими симптомами, которые развиваются в лютеиновую фазу цикла (за 2–14 дней перед менструацией) и исчезают с ее наступлением. Некоторые исследователи считают, что ПМС возникает у каждой женщины, но проявляется легкими симптомами, которые не расцениваются женщиной как болезненное состояние [1–3].

Распространенность ПМС варьирует от 30 до 95%, в том числе от 2 до 19% женщин страдают тяжелыми формами. Частота встречаемости ПМС увеличивается с возрастом: от 19–29 лет данное состояние наблюдается у 20%, после 30 – у 47%, после 40 – у 55% женщин [4, 5].

Результаты ряда исследований позволяют предположить, что ПМС подвержены эмоционально лабильные пациентки астенического телосложения, с дефицитом массы тела, а также женщины, занимающиеся интеллектуальным трудом [6, 7].

Среди факторов риска ПМС выделяют наследственность, острый или хронический эмоциональный стресс, предшествующие гинекологические заболевания, психические заболевания, умственное и эмоциональное напряжение и др. [3, 5].

Существует несколько теорий, представляющих этиопатогенетические механизмы возникновения ПМС: гормональная, аллергическая, теория «водной интоксикации», гипер-адренокортикальной активности и увеличения альдостерона, психосоматическая теория. Однако вне зависимости от теоретического обоснования при ПМС всегда нарушена секреция основных гормонов: эстрогенов, прогестерона, серотонина, регулирующих лютеиновую фазу менструального цикла [2, 3].

Хотя точная причина ПМС не полностью установлена, есть некоторые свидетельства того, что предменструальные симптомы могут сопровождаться скрытой (латентной) гиперпролактинемией (ЛГП) [8, 9], повышение пролактина происходит либо перед менструацией, либо в ответ на стрессовые ситуации [10, 11]. Повышенные уровни пролактина могут ингибировать развитие лютеина в организме, тем самым косвенно снижая секрецию прогестерона в лютеиновой

фазе менструального цикла [12]. ЛГП ассоциировалась с предменструальной масталгией, доброкачественными изменениями в молочных железах (фиброзно-кистозная болезнь) и бесплодием [13, 14].

## Клинические проявления ПМС

В зависимости от преобладания в клинической картине тех или иных проявлений можно выделить четыре формы ПМС: нервно-психическую, отечную, цефалгическую, кризовую. Все множество симптомов ПМС можно разделить на поведенческие и физические. К поведенческим относятся усталость, раздражительность, забывчивость, нарушение сна, лабильное настроение, интенсивный гнев, конфликты с другими людьми, снижение интереса к обычной деятельности, социальная изоляция, трудности с концентрацией. К физическим – нарушение аппетита, различные желудочно-кишечные расстройства, вплоть до тошноты и рвоты, повышенная чувствительность груди – масталгия, мышечная и головная боль, повышение температуры тела, отечность, прибавка в массе тела и т. д. Обилие проявлений – на сегодня известно более 200 симптомов – обусловлено сложной этиологией ПМС [15, 16].

Достоверные и общедоступные критерии диагностики ПМС отсутствуют. Необходимо опираться в первую очередь на тщательно собранный анамнез и характерные клинические симптомы (психоэмоциональные, обменно-эндокринные и др.), цикличность их проявления (до менструации) и исчезновения (после нее). Диагноз ПМС устанавливается в соответствии с критериями МКБ-10 (N94.3 Синдром предменструального напряжения), при наличии одного или нескольких симптомов и периодичности (симптомы беспокоят женщину только в лютеиновой фазе менструального цикла).

Дифференциальную диагностику ПМС в первую очередь проводят с различными психическими заболеваниями, поскольку в его клинической картине часто преобладает именно психоневрологическая симптоматика. Требуется исключить большое депрессивное состояние, дистимические состояния, генерализованную тревожность, панические расстройства, биполярные расстройства. Сходные симптомы могут иметь анемия, аутоиммунные заболевания, гипотиреоз, сахарный диабет, судорожные состояния, эндометриоз, синдром хронической усталости и пр. [17, 18].

Перед назначением лечения требуется комплексное обследование, направленное на выявление гинекологической и сопутствующей экстрагенитальной патологии. При необходимости для консультации должны привлекаться смежные специалисты: психоневролог, гастроэнтеролог, терапевт. Женщин с тяжелой формой ПМС целесообразно направлять в специализированные учреждения для более глубокого обследования, возможно, для выполнения молекулярно-генетического исследования.

Безусловно, ПМС – это многоликое патологическое состояние, влияющее на качество жизни женщины.



Качество жизни – показатель, интегрирующий физические, психологические, эмоциональные и социальные характеристики человека, что, в целом, отражает его способность адаптироваться к проявлениям болезни. У женщин с ПМС способность адаптироваться к проявлениям болезни и социальной деятельности (на работе, в жизни) существенно нарушена. Для них характерны частая неоправданная смена настроения, агрессивность и повышенная конфликтность, депрессивные состояния, иногда довольно тяжело протекающие. Все это значительно снижает качество жизни женщины в целом.

### Лечение ПМС

Лечение ПМС должно быть индивидуальным, учитывающим имеющиеся у пациентки жалобы и симптомы. Среди основных принципов и методов лечения ПМС – соблюдение режима труда и отдыха, регулярные занятия спортом, рациональное питание.

Важную роль в лечении ПМС играет фитотерапия – применение лекарственных препаратов на растительной основе. Поскольку фитопрепараты – это лекарственные средства, созданные из экстрактов растений, состоящих, в свою очередь, из растительных клеток, то по структуре они имеют много общего с веществами, образующимися в клетках животных и человека. Переносимость этих веществ гораздо лучше, чем имеющих химическую основу. Кроме того, побочные реакции при приеме фитопрепаратов встречаются реже, часто они не столь значимы и менее выражены. Фитопрепараты имеют значительно меньше противопоказаний. Эффект фитопрепаратов наступает медленнее, но он более стойкий и продолжительный, чем у синтетических препаратов.

Фитотерапия традиционно используется для лечения многих заболеваний [7–9, 19–22].

Витекс священный (*Vitex agnus-castus*) – растение, характерное для средиземноморского региона. Основной химический состав этого растения содержит витексин, кастигин (*casticin*), агнузид (*agnuside*), *p*-гидроксibenзойную кислоту, алкалоиды, дитерпеноиды. Его плоды содержат флавоноиды, терпеноиды, неолинины, фенольные соединения и др. Растение оказывает положительный эффект при многих патологических состояниях, включая ПМС, масталгию, воспаление и сексуальную дисфункцию, а также помогает облегчить боль, обладая антиноцицептивным (обезболивающим) эффектом [23–25]. *Vitex agnus-castus* эффективен для уменьшения симптомов многих гинекологических проблем. Он клинически используется при аномальных маточных кровотечениях, мастодинии, ПМС. Фитопрепараты, основой которых является *Vitex agnus-castus*, используют при легкой гиперпролактинемии, дефекте лютеиновой фазы, меноррагии, они уменьшают дискомфорт и боль при менструации, могут быть назначены женщинам с миомой матки, синдромом поликистозных яичников.

Витекс священный известен во всем мире и используется с древних времен. Он обладает дофаминергическими свойствами, оказывая влияние на патогенетические механизмы развития ПМС: секрецию пролактина, гонадотропного релизинг-гормона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов.

Благодаря этим эффектам препарат избирательно блокирует синтез пролактина, снижает уровень фолликулостимулирующего гормона, способствует устранению дисбаланса половых гормонов, проявляет антиоксидантный эффект, воздействует на опиоидные рецепторы.

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что фитотерапия обеспечивает необходимое условие для лечения некоторых заболеваний. Органические, экономически эффективные, совместимые с организмом и имеющие минимум побочных эффектов фитопрепараты являются альтернативой в лечении некоторых заболеваний. Был проведен целый ряд исследований для изучения растений, имеющих полезную химическую и фармакологическую структуру.

Национальная ассоциация по предменструальному синдрому Великобритании (*National Association for Premenstrual Syndrome*) представила в 2016 г. обновленное руководство, в котором отмечает эффективность фитопрепарата, созданного на основе плодов витекса священного (*Vitex agnus-castus*) (уровень рекомендации В).

В 2016 г. Королевская коллегия акушеров и гинекологов Великобритании представила руководство по ведению женщин с ПМС, в котором рекомендует использовать, помимо витаминных препаратов, растительные экстракты – гинкго билоба, шафран и витекс священный [26].

В России успешно применяются два препарата, содержащие витекс священный, – Мастодинон® и Циклодинон®.

Циклодинон® представляет собой лекарственный растительный монопрепарат. Его назначают для лечения нарушения менструального цикла, вызванного недостаточностью лютеиновой фазы. Препарат также влияет на симптомы ПМС, устраняя головную боль, отеки, нормализуя психическую лабильность, масталгию. Курс лечения составляет не менее трех месяцев, без перерывов на время менструации, и при необходимости может быть продлен.

Были получены статистически достоверные изменения средних показателей ПМС-опросников после трех менструальных циклов лечения по сравнению с исходными данными. При этом побочные реакции не возникли ни у одной пациентки на фоне приема препарата, содержащего витекс священный [27]. Проведенное в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова исследование подтвердило эффективность применения Циклодинона у женщин с ПМС средней тяжести и с тяжелыми формами. Были отмечены достоверное уменьшение проявлений ПМС, улучшение качества жизни [3].

В другом исследовании было изучено качество жизни пациенток с ПМС средней и тяжелой степени тяжести до и после лечения фитопрепаратом на основе витекса священного и комбинированным ОК, содержащим 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, в режиме «24+4». В результате лечения улучшилось состояние пациенток, качество их жизни. Более выраженный эффект отмечен в отношении обменно-эндокринных и физических проявлений ПМС (снижение аппетита, вздутие живота, мастодиния, масталгия и болевые проявления) [6].

Интерес представляют исследования, в которых сравнивались результаты применения экстракта *Vitex* и флуоксетина в лечении ПМДД (предменструальное дисфорическое расстройство). Клиническое улучшение наблюдалось в течение 8 недель у 57,9% из 20 участников, которые получали экстракт *Vitex* (20–40 мг/день), по сравнению с 68,4% из 21 участников, получающих флуоксетин (20–40 мг/сут). Оценивались такие симптомы, как раздражительность, болезненность/повышенная чувствительность груди, отечность, избыточный аппетит, депрессивные состояния, раздражительность, бессонница, нервное напряжение, чувство неконтролируемости, боли внизу живота. Был сделан вывод, что флуоксетин может быть более эффективным для психологических симптомов, тогда как витекс священный может быть более эффективным для физических симптомов [28].

Мастодинон® – комбинированный лекарственный препарат. Наибольшую эффективность препарат продемонстрировал в лечении фиброзно-кистозной мастопатии, синдрома мастодинии, а также ПМС. Длительность курса лечения составляет не менее трех месяцев без перерыва на время менструации.

В целом ряде исследований было доказано, что Мастодинон® нормализует состояние вегетативной нервной системы при ПМС и купирует болезненные состояния в молочных железах. Исследование, проведенное в 2011 г., показало положительную динамику индекса Кердо, который отражает наличие и степень вегетативного дисбаланса между симпатическим и парасимпатическим влиянием на сердечно-сосудистую систему, на фоне лечения Мастодиномом. У пациенток после терапии

Мастодиноном наблюдалась нормализация функционального состояния симпатического и парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Доказано, что дофаминергическое действие, которое оказывает Мастодинон®, влияет на уровень пролактина. Именно экстракт витекса священного (*Vitex agnus-castus*) содержит дофаминергические соединения, принадлежащие дитерпенам, и путем связывания с рецепторами допамина-2 (DA-2) проявляет дофаминергическую активность, что в дальнейшем приводит к ингибированию пролактина и нормализации соотношения гормонов на уровне органов-мишеней, что, в свою очередь, уменьшает риск возникновения доброкачественных изменений в молочных железах [13].

Исследования демонстрируют эффективность лечения масталгии при использовании Мастодинона. Более чем 70% пациенток, принимавших Мастодинон® в течение трех месяцев, отмечали снижение интенсивности масталгии. Систематический обзор, посвященный лечебным эффектам экстракта витекса священного, показал, что профиль безопасности был превосходным в целом для экстрактов *Vitex* во всех испытаниях, при этом неблагоприятные события были мягкими и обычно нечастыми. Качество испытаний варьировалось от слабого до очень хорошего, причем большинство оценивалось как хорошее, достоверность исследований была отмечена как высокая [17, 18, 29, 30]. Спектр используемых средств довольно широк.

Назначаются гормональные препараты, антидепрессанты, диуретики, различные витаминные препараты и микроэлементы, польза от которых подтверждена рядом исследований, спазмолитики, нестероидные противовоспалительные средства, при аллергической реакции – антигистаминные, сосудистые препараты для улучшения кровообращения в центральной нервной системе, рекомендуется изменить рацион питания и регулярно выполнять физические упражнения, при необходимости проводится психотерапия.

В качестве гормональной терапии используются микронизированные комбинированные оральные контрацептивы (ОК), гестагенные препараты [30].

В большом количестве публикаций говорится об успешном применении при ПМС витаминов и микроэлементов.

Пиридоксин (витамин B6) [31] – кофактор, необходимый для синтеза катехоламинов и дофамина. Витамин осуществляет коррекцию обмена в нейротрансмиттерах, что обосновывает его применение при депрессивных состояниях, раздражительности, отеках, головной боли, метеоризме. Витамин E облегчает масталгию и может быть назначен в течение всего менструального цикла, но лучше – в лютеиновую фазу.

Дефицит магния может привести к симптомам ПМС, женщины, которые получали содержащие магний препараты, отмечали улучшение состояния.

В формировании симптомов ПМС может играть роль недостаток кальция. Так, на фоне приема кальция 500 мг 2 раза в день в течение трех месяцев у женщин с ПМС значительно уменьшились уровень усталости, выраженность депрессии, что было подтверждено в плацебо-контролируемом исследовании [28].

Для коррекции психических расстройств при ПМС в качестве первой линии предлагается использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам. Лечение прерывистыми курсами или в постоянном режиме дает высокий эффект. Однако в начале лечения отмечались значительные побочные

эффекты, в том числе головная боль, тошнота, бессонница, усталость, диарея, головокружение, снижение либидо, снижение концентрации внимания [32]. Но при выраженных психических расстройствах, в том числе при депрессии, женщине необходимо проконсультироваться у психиатра или психоневролога [29, 30].

Оральные контрацептивы являются эффективным средством лечения ПМС. Они подавляют овуляцию, уменьшают толщину эндометрия, что, в свою очередь, приводит к уменьшению объема менструальной кровопотери, снижает уровень простагландина и соответственно снижает боль, связанную с сокращением матки [27, 33]. Некоторые побочные эффекты при приеме ОК, такие, как тошнота, задержка жидкости, прибавка в массе тела, возможно, могут послужить причиной для отказа от приема препаратов с целью лечения ПМС. И все же ОК являются на сегодня одними из препаратов выбора при ПМС. В основном это дроспиренонсодержащие препараты, которые обладают целым рядом положительных свойств [30]. Предпочтительнее назначение гормональных контрацептивов в пролонгированном режиме.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), такие, как ибупрофен, снижают активность миометрия, ингибируя синтез простагландинов и уменьшая секрецию вазопрессина. Однако частота отказов приема препаратов этой группы составляет 25%, так как многие женщины не могут переносить НПВС из-за побочных эффектов, которые могут включать кровотечение, обострение язвенной болезни, рвоту и диарею.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПМС – это патологический симптомокомплекс, который значительно снижает качество жизни женщины. Этиология и патогенез его до настоящего времени изучены недостаточно, но определены направления в диагностике, лечении и профилактике, следовать которым необходимо. Лечение ПМС должно быть дифференцированным, учитывающим состояние общего и репродуктивного здоровья женщины, сопутствующие заболевания, степень тяжести ПМС и т. д.

Лечение должно обязательно проводиться каждой пациентке, чтобы предотвратить переход легкой формы ПМС в тяжелую. Важную роль играют профилактические меры, направленные на улучшение физического и психоэмоционального состояния женщины с помощью диеты, максимального снижения психоэмоциональных нагрузок, коррекции образа жизни, физических упражнений и, возможно, физиотерапевтического лечения.

Фитопрепараты, основой которых является *Vitex agnus-castus*, удачно используются при ПМС, улучшая качество жизни женщины. Проведенные исследования отмечают ряд преимуществ фитопрепаратов перед синтетическими средствами: широкий терапевтический спектр действия, благоприятный профиль безопасности, хорошая переносимость, практически отсутствие побочных эффектов. Кроме того, фитопрепараты могут использоваться столь длительно, сколько это необходимо. И что немаловажно – применять фитопрепараты могут женщины, имеющие противопоказания к гормональной терапии.

Сегодня препараты, основанные на экстракте витекса священного, доступны в различных фармацевтических формах, включая настойки, жидкие экстракты, таблетки и гомеопатические препараты, и широко используются не только в России, но и во всем остальном мире.

genesis to date have not been sufficiently studied, but the diagnosis, treatment and prevention that are to be complied with have been identified. The treatment of the PMS should be differentiated, taking into account the overall and reproductive health of the woman, the concomitant diseases, the degree of severity of ICP, the portability of therapy, etc.

**Key words:** *Premenstrual syndrome, PMS, quality of life, virgin bush, Vitex Agnus-castus, Mastodynon®, Cyclodynon®.*

## Premenstrual syndrome and quality of life of woman effectiveness of herbal drugs. As assistance to the practitioner

**N. Prilepskaya, E.R. Dovlethanova**

The premenstrual syndrome (PMS) is a pathological symptom that significantly reduces the quality of a woman's life. The etiology and patho-

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prilep'skaya VN, Ledina AV, Tagiyeva AY Revazova FS. *Vitex agnus castus*: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas*, 2006, 55(Supplement 1): 55–63.
2. Аганезова Н.В. Предменструальный синдром: биологические и психосоциальные предикторы патогенеза, клиника, обоснование комплексной терапии. Докторская диссертация, 2011, 372.
3. Ледина А.В. Предменструальный синдром: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. Автореферат докторской диссертации, 2014.
4. Management of premenstrual syndrome. Green-top Guideline No. 48, *BJOG*, 2016. DOI: 10.1111/1471-0528.14260. November 2016, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. NICE.
5. Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of *Vitex agnus castus* in patients with premenstrual syndrome. *Acta Med Iran*, 2012, 50: 101–6.
6. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А., Иванова Е.В., Летуновская А.Б., Набиева К.Р. Результаты клинического применения препарата, содержащего дроспиренон, у женщин с тяжелой формой предменструального синдрома. *Акушерство и гинекология*, 2012, 2: 81–85.
7. Mahmoud Rafeian-Kopaei and Mino Movahedi. Systematic Review of Premenstrual, Postmenstrual and Infertility Disorders of *Vitex Agnus Castus*. *Electronic Physician*, 2017 January, 9(Issue 1): 3685–3689.
8. Sarrafchi A, Bahmani M, Shirzad H, Rafeian-Kopaei M. Oxidative stress and Parkinson's disease: New hopes in treatment with herbal antioxidants. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(2): 238–46. doi: 10.2174/1381612822666151112151653.
9. Miraj S, Rafeian-Kopaei, Kiani S. *Melissa officinalis* L: A Review Study With an Antioxidant Prospective. *J Evid Based Complementary Altern Med*, 2016. doi: 10.1177/2156587216663433.
10. Baharvand-Ahmadi B, Bahmani M, Tajeddini P, Rafeian-Kopaei M, Naghdi N. An ethnobotanical study of medicinal plants administered for the treatment of hypertension. *J Renal Inj Prev*, 2016, 5(3): 123–8. doi: 10.15171/jrip.2016.26.
11. Rouhi-Boroujeni H, Rouhi-Boroujeni H, Gharipour M, Mohammadzadeh F, Ahmadi S, Rafeian-Kopaei M. Systematic review on safety and drug interaction of herbal therapy in hyperlipidemia: a guide for internist. *Acta Biomed*, 2015, 86(2): 130–6.
12. Khalilzadeh E, Vafaei Saiah G, Hasannejad H, Ghaderi A, Ghaderi S, Hamidian G, et al. Antinociceptive effects, acute toxicity and chemical composition of *Vitex agnus-castus* essential oil. *Avicenna J Phytomed*, 2015, 5(3): 218–30.
13. He Z, Chen R, Zhou Y, Geng L, Zhang Z, Chen S, et al. Treatment for premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus*: A prospective, randomized, multicenter placebo controlled study in China. *Maturitas*, 2009, 63(1): 99–103. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.01.006.
14. Jang SH, Kim DI, Choi MS. Effects and treatment methods of acupuncture and herbal medicine for premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: systematic review. *BMC Complementary Altern Med*, 2014, 14: 11. doi: 10.1186/1472-6882-14-11.
15. Weisz G, Knaapen L. Diagnosing and treating premenstrual syndrome in five western nations. *Soc Sci Med*, 2009, 68(8): 1498–505. doi: 10.1016/j.socscimed.2009.01.036.
16. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol*, 2003, 18(3): 191–5. doi: 10.1002/hup.470.
17. Ma L, Lin S, Chen R, Zhang Y, Chen F, Wang X. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate to severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus* (BNO 1095) in Chinese women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2010, 50(2): 189–93. doi:10.1111/j.1479-828X.2010.01137.x.
18. Kelderhouse K1, Taylor JS. A review of treatment and management modalities for premenstrual dysphoric disorder. *Nurs Womens Health*, 2013 Aug-Sep, 17(4): 294–305. doi: 10.1111/1751-486X.12048.
19. Birgit M. Dietz, Atieh Hajirahimkhan, Tareisha L. Dunlap, and Judy L. Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health. *Pharmacol Rev*, 2016 Oct, 68(4): 1026–1073.
20. Rafeian-Kopaei M, Saki K, Bahmani M, Ghafourian S, Sadeghifard N, Taherikalani M. Listeriosis Phytotherapy: A Review Study on the Effectiveness of Iranian Medicinal Plants in Treatment of Listeriosis. *J Evid Based Complementary Altern Med*, 2015 doi: 10.1177/2156587215621460.
21. M. Diana van Die, Henry G. Burger, Helena J. Teede, Kerry M. Bone. *Vitex agnus-castus* Extracts for Female Reproductive Disorders: A Systematic Review of Clinical Trials. *Women's Health. Planta Med*, 2013, 79(07): 562–575.
22. Bahmani M, Sarrafchi A, Shirzad H, Rafeian-Kopaei M. Autism: Pathophysiology and Promising Herbal Remedies. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(3): 277–85. doi: 10.2174/1381612822666151112151529.
23. Ambrosini A, Di Lorenzo C, Coppola G, Pierelli F. Use of *Vitex agnus-castus* in migrainous women with premenstrual syndrome: an open-label clinical observation. *Acta Neurol Psychiatr Belg*, 2013, 113(1): 25–9. doi: 10.1007/s13760-012-0111-4.
24. Webster DE, He Y, Chen SN, Pauli GF, Farnsworth NR, Wang ZJ. Opioidergic mechanisms underlying the actions of *Vitex agnus-castus* L. *Biochem pharmacol*, 2011, 81(1): 170–7. doi: 10.1016/j.bcp.2010.09.013.
25. van Die MD, Bone KM, Burger HG, Reece JE, Teede HJ. Effects of a combination of *Hypericum perforatum* and *Vitex agnus-castus* on PMS-like symptoms in late-perimenopausal women: findings from a subpopulation analysis. *J Altern Complement Med*, 2009, 15(9): 1045–8. doi: 10.1089/acm.2008.0539.
26. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists/ NAPS Guidelines on Guidelines on Premenstrual Syndrom. 01/12/2016.
27. Marjoribanks J1, Brown J, O'Brien PM, Wyatt K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 Jun 7, 6: CD001396. doi: 10.1002/14651858.CD001396.pub3.
28. Upchurch DM, Chyu L, Greendale GA, Utts J, Bair YA, Zhang G, Gold EB. Complementary and alternative medicine use among American women: findings from The National Health Interview Survey, 2002. *J Women's Health (Larchmt)*, 2007, 16: 102–113.
29. Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of *Vitex agnus castus* in patients with premenstrual syndrome. *Acta Med Iran*, 2012, 50(2): 101–6.
30. Ледина А.В., Прилепская В.Н. Дроспиренонсодержащий контрацептив: лечебные и профилактические аспекты применения. *Гинекология*, 2015, 17(1): 25–29.
31. Lauritzen C, Reuter HD, Repges R, Böhnert KJ, Schmidt U. Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus* controlled, doubleblind study versus pyridoxine. *Phytomedicine*, 1997, 4(3): 183–9. doi: 10.1016/S0944-7113(97)80066-9.
32. Andrade C. Premenstrual dysphoric disorder: General overview, treatment strategies, and focus on sertraline for symptom-onset dosing. *Indian J Psychiatry*, 2016 Jul-Sep, 58(3): 329–331. doi: 10.4103/0019-5545.192014.
33. Ryu A, Kim TH. Premenstrual syndrome: A mini review. *Maturitas*, 2015 Dec, 82(4): 436–40. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.08.010. Epub 2015 Aug 28.



# Аналіз показників імунітету у жінок репродуктивного віку із гострим неускладненим пієлонефритом у поєднанні із запальними захворюваннями органів малого таза залежно від періоду менструального циклу

А.В. Руденко<sup>2</sup>, С.П. Пасєчніков<sup>1,2</sup>, О.В. Ромащенко<sup>2</sup>, П.О. Самчук<sup>1</sup>, Л.Ф. Яковенко<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

<sup>3</sup>Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ

У статті наведені результати дослідження місцевого та системного імунітету у 90 жінок репродуктивного віку з гострим неускладненим пієлонефритом у поєднанні із запальними захворюваннями органів малого таза з урахуванням періоду і тривалості менструального циклу.

Одержані результати дозволяють стверджувати, що зміни у місцевому імунітеті відіграють суттєву роль у виникненні гострого пієлонефриту, який формується на тлі хронічних запальних захворювань органів малого таза у період з 20-го до 5-го дня менструального циклу, та достовірно прогнозують несприятливий перебіг гострого неускладненого пієлонефриту. Це дає можливість по-новому оцінити принципи профілактики даного захворювання у жінок репродуктивного віку, а також своєчасно і обґрунтовано призначати протирецидивні курси антибактеріальної та імунокоригувальної терапії. Такий підхід дозволить підвищити ефект протирецидивної терапії і зменшити соціально-економічні витрати, пов'язані з лікуванням та реабілітацією жінок репродуктивного віку.

**Ключові слова:** гострий неускладнений пієлонефрит, хронічні запальні захворювання органів малого таза, менструальний цикл, імунітет.

Незважаючи на досягнення у вивченні етіології і патогенезу, у розробленні нових методів діагностики та терапії, інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) залишаються групою найпоширеніших захворювань, які у світі щорічно вражають 150 млн людей [1–3]. Хоча інфікуватися можуть як чоловіки, так і жінки, ІСШ традиційно вважають хворобою жінок, серед яких 50% страждають протягом усього життя [2, 7, 8]. Більше ніж у 25% пацієнток інфекція рецидивує протягом 6 міс [2, 4, 9]. Антибактеріальні препарати є неоптимальними, оскільки поширеність мультирезистентних уропатогенів зростає, а лікування антибіотиками гострої інфекції не перешкоджає виникненню рецидивів [2, 5, 6]. В Україні у 2015 році захворюваність на гострі інфекції нирок серед дорослих становила 595 787 (1695,2 на 100 000 населення). Темп приросту захворюваності на пієлонефрит серед дорослих з роками зростає. Так, якщо у 2010 році він становив 1461,2 на 100 000 населення, то у 2015 році вже 1544,1 на 100 000 населення [7].

Водночас і частота хронічних запальних захворювань органів малого таза (ХЗЗОМТ) за останні роки має чітку тенденцію до зростання серед жінок різних вікових груп, особливо репродуктивного віку, незважаючи на значне збільшення арсеналу лікарських засобів, методів діагностики, способів лікування [10, 11].

Приділяється особлива увага взаємозв'язку запальних процесів органів статеві та сечові систем у жінок репродуктивного віку. Захворювання однієї системи нерідко призводять до патологічних змін з боку іншої [12, 13].

Останнім часом відзначено підвищення частоти випадків поєднаних форм запальних захворювань органів сечові та статеві систем у жінок репродуктивного віку [18, 19].

Слід зазначити, що етіологія і патогенез ХЗЗОМТ і гострого пієлонефриту мають спільні риси, оскільки статеві органи і органи сечові системи у процесі ембріогенезу розвиваються з єдиного зародкового листка (мезодерми), вони мають тісний анатомо-фізіологічний зв'язок, загальне кровопостачання і лімфатичну систему. Сечовипускальний канал, сечовий міхур і сечоводи, як і органи репродуктивної системи, є органами-мішенями щодо дії статевих гормонів [14–17].

Хронічні запальні захворювання статевих органів, зумовлені захворюваннями, які передаються статевим шляхом (ЗПСШ), як свідчать дані різних авторів, діагностують у 38–42% пацієнток, що звернулися по гінекологічну допомогу [20–23]. При цьому у 66,7% хворих як у біоматеріалі зі статевих шляхів, так і в сечі виявляють ідентичні мікроорганізми [21, 24, 25]. Причиною ІСШ в цілому і пієлонефриту зокрема все частіше є не один, а декілька збудників – число випадків поєднання класичної кишкової палички з протозойними або ж внутрішньоклітинними інфекціями зростає, особливо у жінок раннього репродуктивного віку. У даному випадку слід виділити передумови щодо виникнення запальних захворювань сечові системи з урахуванням особливостей гормонального гомеостазу, а також стану місцевого та системного імунітету.

Природні коливання імунного стану протягом менструального циклу (МЦ) є складними, але критичними для розуміння детермінант здоров'я жінок. Імунна система повинна підтримувати процеси під час менструації, включаючи стимуляцію ендометрія матки шляхом збільшення кількості лейкоцитів, що призводить до локального фізіологічного запального процесу та підвищення рівня антитіл у репродуктивному тракті. Це потенційно підтримує мікробіом піхви під час зміни рН, пов'язаної з менструальними кровотечами. Однак овуляція вимагає іншого комплексу імунних дій, включаючи зниження частоти запальних процесів, особливо ендометрія [26–29].

У межах гуморальної імунної системи існує безліч антитіл, активність яких відповідає середовищам місцевих ділянок, у яких вони переважно експресуються. Сеча у нормі має бактеріостатичну властивість, що зумовлено низьким

значенням рН (<6,5), високою концентрацією сечовини, а також осмолярністю. Крім того, сеча може містити неспецифічні інгібітори росту бактерій різної природи та специфічні імуноглобуліни класу А (IgA), G (IgG) [30]. IgA виявляють у секретах сечостатевого тракту, він діє шляхом блокування входження патогену в епітелій та формує «захист першої лінії» [31].

sIgA є димерним комплексом IgA, що синтезується плазматичними клітинами, і секреторного компонента SC, який приєднується до молекули IgA у процесі її транспортування від базальної до апікальної поверхні епітеліоцита і забезпечує стабільність sIgA та його стійкість до протеолізу. Його основними функціями є пряма взаємодія зі збудниками інфекційного генезу, блокування їхньої адгезії на епітеліальні клітини слизової оболонки та антибактеріальна функція [32].

На відміну від IgA, IgG – найбільш поширений імуноглобулін, який забезпечує захист від мікроорганізмів і токсинів [33]. Клітини, що синтезують IgG, знаходяться у стромі. Крім того, відзначено їхнє накопичення вздовж базальної мембрани та між клітинами циліндричного епітелію. Оскільки IgG здатен подолати плацентарний бар'єр, йому властива провідна роль у захисті від інфекцій на ранніх етапах життя новонародженого. Вважають, що IgG, який визначають у сечі, є одним з основних маркерів у діагностиці ІСШ [34]. Слід зазначити, що рівень імуноглобулінів у жіночих статевих секретах буде змінюватись залежно від стадії захворювання, ступеня запального процесу, періоду менструального циклу та виду збудника.

Окрім імуноглобулінів, місцевий імунітет забезпечується також низкою інших факторів: лактоферин, комплемент, лізоцим.

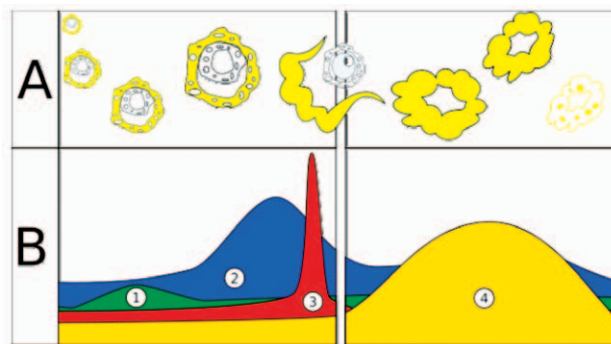
Слизові оболонки сечовивідних шляхів, піхви, шийки матки заселені популяціями різних мікроорганізмів, які перебувають у постійному антагонізмі або синергізмі між собою. Колонізаційна резистентність піхви і слизових оболонок сечовивідних шляхів забезпечує стабільність природного мікробіоценозу, попереджає заселення патогенними мікроорганізмами і активне розмноження умовно-патогенної мікрофлори [24].

Мікроекосистема статевих і сечовивідних шляхів значною мірою залежить від морфофункціональних і анатомічних особливостей жіночого організму. Система самоочищення піхви функціонує протягом тривалого часу – від підліткового віку до періоду менопаузи. Епітелій піхви і шийки матки у різні фізіологічні періоди жінки знаходиться під впливом статевих гормонів і якісно змінюється відповідно до їхньої концентрації у сироватці крові (мал. 1) [36].

Естроген сприяє активному росту і дозріванню багат шарового плоского епітелію, збагаченого глікогеном. Під впливом естрогенів слизова пробка каналу шийки матки насичується бактерицидними ензимами і здатна виконувати функцію бар'єра, своєрідного фільтра, що перешкоджає поширенню патогенних збудників (специфічної або неспецифічної інфекції) у верхні відділи уrogenітального тракту і генералізації запального процесу. Аналогічно естрогенам, проліферативний вплив на епітелій піхви чинять андрогени.

Прогестерон уповільнює дозрівання багат шарового плоского епітелію. У разі збільшення концентрації в крові даного гормону клітини дозрівають тільки до проміжного шару. Під впливом прогестерону відбувається цитоліз і десквамація багат шарового плоского епітелію з вивільненням у просвіт піхви глікогену. З глікогену під впливом клітинних ферментів утворюються мальтоза і глюкоза, представляючи собою живильні середовища для молочнокислих бактерій (лактобацил).

Лактобактерії є поліморфними грампозитивними паличками з властивою їм високою антагоністичною здатністю,



**Мал. 1. Зміни під час менструального циклу: А – дозрівання фолікула; В – зміна рівня гормонів:**

- 1. Фолікулостимулювальний гормон**
- 2. Естроген**
- 3. Лютеїнізуючий гормон**
- 4. Прогестерон**

що дозволяє попереджати активне розмноження умовно-патогенної флори. Продуктом життєдіяльності лактобацил є  $\alpha$ -оксипропіонова молочна кислота, що забезпечує кисле середовище вмісту піхви. Безпосередньо кисле середовище піхви, а також продукти, що утворюються внаслідок життєдіяльності лактобацил (перекис водню, лізоцим та інші гліколітичні ферменти), перешкоджають розвитку патогенних мікроорганізмів.

Лактобактерії стимулюють фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів, продукцію інтерферонів і секреторних імуноглобулінів, підтримуючи активність компонентів локального імунного захисту [36]. У жінок репродуктивного віку грампозитивні лактобацили є домінуючими бактеріями вмісту піхви, становлячи 95–98% біотиопу. Безпосередньо з піхви і слизової оболонки сечівника здорових жінок виділено 9 видів лактобактерій аеробного і анаеробного походження, титр яких досягає  $10^8$ – $10^9$  КУО/мл. Естрогензалежна здатність лактобацил до адгезії на епітеліальних клітинах до продукції перекису водню і антибіотико-подібних речовин перешкоджає розмноженню ацидофобних бактерій і зростанню умовно-патогенних мікроорганізмів, кількість яких у здорових жінок репродуктивного віку на 2–5 порядків нижче, ніж домінуючої групи лактобацил [37].

Серед умовно патогенних мікроорганізмів найбільш часто виявляють непатогенні грампозитивні коринебактерії і коагулазонегативні стафілококи. Здатність до локальної продукції каталази сприяє виживанню коринебактерій у перекисному середовищі, створеному лактобацилами. У популяції облигатно-анаеробних бактерій заслуговує на увагу група бактероїдів і пептострептококів, яку визначають у низьких титрах у 55% здорових жінок репродуктивного віку [38]. Важливим симбіонтом лактобацил є ще один представник групи Döderlein, що належить до роду Bifidobacterium. Саме ці грампозитивні аспорогенні анаероби активно впливають на процеси бродіння глікогену з наступним утворенням пропіонової і оцтової кислот, ефективно пригнічуючи зростання потенційних патогенів (гарднерел, стафілококів, ешерихій, клебсієл, грибів, а також інших умовно-патогенних мікроорганізмів) [39, 40].

Крім того, пропіоновокислі бактерії володіють антиоксидантними, антимутагенними, антивірусними, антиканцерогенними, імуностимулювальними і вітаміносинтезувальними властивостями.

Запальні захворювання статевих органів, частота яких залишається значною у гінекологічній патології, тісно пов'язані з дисбіотичними порушеннями у вагінальному біотопі, що зумовлює висхідну транслокацію інфекційних мікроорганізмів.

мів в органи верхніх відділів як статевої, так і сечовидільної систем. Як було зазначено вище, для мікробіоценозу статевих і сечовивідних шляхів характерна циклічність, зумовлена функціональною активністю яєчників. Ризик загострення запальних захворювань органів сечостатевої системи зростає з 20-го до 5-го дня менструального циклу. Безпосередньо цей період перед менструацією і протягом менструації слід виділяти як критичний, у якому відбувається поширення інфекції у верхні відділи статевих органів, сечовипускальний канал, сечовий міхур, нирки. Менструальні виділення, накопичуючись у піхві, забезпечують створення пасивного середовища, активуючи умовно-патогенну флору і реалізацію агресивних властивостей збудників.

Дефекти ендометрія, а також рефлюкс менструальної крові зумовлюють поширення аеробних і анаеробних бактерій у верхні відділи сечової системи і генітального тракту [41]. До того ж, як було відзначено А. Graziotti, «менструація – це генітальний прояв системного ендокринного і локального запального процесу у супроводі складних взаємодій статевих стероїдів, цитокінів, задіяних у чітко скоординовані процеси деградації, регенерації та репарації функціонального шару ендометрія» [42]. Поява менструації зумовлена різким зниженням рівнів гормонів – естрогенів, прогестерону за умов регресії жовтого тіла. Доведено, що зниження рівнів прогестерону – тригер, задіяний у механізмах запуску деградації/відторгнення і, паралельно, процесів подальшої репарації функціонального шару ендометрія [43, 44].

Участь естрогенів у патогенезі ІСШ є загально визнаною, хоча основні механізми ще повністю не з'ясовані [45]. У той самий час як естрогени підтримують захисні механізми ерадикації бактеріальних збудників із сечових шляхів, їхній дисбаланс є фактором ризику виникнення інфекційно-запальних захворювань у жінок [46]. Стає зрозумілим високий ризик виникнення ІСШ при низькому рівні естрогену. Естроген не тільки впливає на розвиток та диференціацію жіночої репродуктивної системи, а й діє також на тканини інших систем [47, 48]. Сильний патогенетичний механізм, що впливає на уродинаміку верхніх сечових шляхів у жінок молодого та середнього віку, а отже здатний виконати роль як загального, так і місцевого фактора у патогенезі гострого пієлонефриту, – порушення балансу статевих гормонів. Циклічні зміни рівня останніх постійно відбуваються в організмі жінки репродуктивного віку.

Перелік ключових фізіологічних процесів репродуктивної системи жінки визначають як запальний компонент, а саме: дозрівання фолікула, овуляція, імплантація, вагітність, пологи, відходження плаценти і менструація. Ці приклади запалення ніяк не пов'язані з будь-яким інфекційним процесом. Є докази, що за таких умов лейкоцитам притаманна частково регуляторна роль [49]. На різних фазах фізіологічного менструального циклу прослідковуються специфічні і послідовні зміни різних форм лейкоцитів.

Отже, визнання механізмів місцевого імунного захисту та гормональних факторів оваріально-менструального циклу в генезі запальних захворювань сечостатевої системи загалом та ІСШ зокрема є безсумнівним. Але дані щодо використання показників місцевого імунітету у диференціальній і топичній діагностиці ІСШ є поодинокими й суперечливими, а порозуміння щодо взаємозалежності між періодом оваріально-менструального циклу та вищезазначеними показниками у доступній нам літературі відсутні. Саме тому важливого значення набуває подальше вивчення топичної та етіологічної залежності стану місцевого імунітету у хворих з ІСШ.

**Мета дослідження:** вивчення показників імунітету у жінок репродуктивного віку з гострим неускладненим пієлонефритом (ГНП) у поєднанні із запальними хворобами органів малого таза з урахуванням періоду і тривалості менструального циклу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено комплексне мікробіологічне обстеження та досліджено фактори, що характеризують стан місцевого імунітету, у 90 жінок репродуктивного віку, у тому числі:

- у 30 пацієнок (І група) – із ХЗЗОМТ;
- у 30 пацієнок (ІІ група) – із ГНП, поєднаним із ХЗЗОМТ: у 14 пацієнок (ІІА підгрупа) з ГНП та ХЗЗОМТ, початок захворювання у яких припав на період з 20-го до 5-го дня оваріально-менструального циклу (ОМЦ), та 16 жінок (ІІБ підгрупа) – з ГНП та ХЗЗОМТ, початок захворювання у яких припав на період з 6-го до 19-го дня ОМЦ.

Для порівняльного аналізу отриманих результатів паралельно було обстежено 30 клінічно здорових жінок, які були включені у контрольну групу.

Урологічне обстеження проводили відповідно до протоколу ведення хворих на гострий пієлонефрит, затвердженого наказом МОЗ України [50], та протоколів Європейської асоціації урологів [51]. Під час обстеження ураховували періоди ОМЦ, урологічний та гінекологічний анамнез. Гінекологічний діагноз формувався згідно із заключенням гінеколога. Огляд проводили протягом перших двох днів перебування хворих у стаціонарі. Середнє значення тривалості ОМЦ в обстежених жінок становило 28 днів.

За віком обстежених пацієнок розподілили таким чином: І група – 30,4±3,5 року; ІІ група – 31,6±4,2 року; контрольна група – 30,2±4,8 року.

*Критерії включення пацієнок у дослідження:*

- жіноча стать;
- репродуктивний вік;
- хворі з ХЗЗОМТ;
- хворі з ГНП у поєднанні з ХЗЗОМТ;
- здатність пацієнтки до адекватної співпраці під час дослідження.

*Критерії виключення пацієнок із дослідження:*

- наявність ускладненого пієлонефриту;
- вагітність;
- цукровий діабет;
- наявність онкологічних та інфекційних захворювань;
- не підписана інформована згода або невиконання протоколу дослідження.

Ідентифікацію виявлених бактерій проводили за Bergey's. Чутливість бактерій до антибіотиків визначали методом стандартних дисків. Кількісні показники мікробного навантаження у досліджуваному матеріалі визначали, урахувавши наступні градації: «вагома бактеріурія» –  $\geq 10^5$  колонієутворювальних одиниць в 1 мл сечі (КУО/мл) та «порогова бактеріурія» –  $10^2$ – $10^4$  КУО/мл.

Для оцінювання стану місцевого імунітету жінок досліджували змиви з каналу шийки матки, шийки матки та сечівника, у яких визначали рівні sIgA, IgA, IgG, лактоферину, лізоциму, комплементу. Рівень sIgA, IgA, IgM та IgG визначали методом радіальної імунодифузії у гелі за Mancini [52]. Активність лізоциму (мурамідози) оцінювали біологічним методом з використанням препарату добової культури *Micrococcus lysodeicticus*. Рівень комплементу визначали гемолітичним методом, лактоферину – за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-системи. Оцінювання клітинної ланки імунітету проводили за допомогою моноклональних антитіл до диференційованих антигенів лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD19, CD22 та CD119<sup>+</sup>. Уміст IgA, IgG, IgM визначали за Mancini, імунних комплексів у сироватці – за допомогою методу преципітації поліетиленгліколем.

Кількість фагоцитуючих клітин та поглинаючу активність визначали за їхньою здатністю поглинати частинки латексу [53].

О.Н. Земсков (1995) запропонував універсальний метод виявлення імунних порушень за формулою: (показник кон-



Видовий спектр збудників, виділених із сечі хворих із гострими інфекціями сечостатевої системи

Вид збудника	Кількість виділених штамів	
	Абс. число	%
<i>Esherichia coli</i>	16	53,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	6,7
<i>Klebsiella</i> spp.	2	6,7
<i>Proteus</i> spp.	3	10,0
<i>Enterobacterspp.</i>	1	3,3
<i>Staphylococcus</i> spp.	3	10,0
<i>Enterococcus</i> spp.	2	6,7
<i>Streptococcus</i> spp.	1	3,3
Усього	30	100,0

Таблиця 2

Показники клітинного та гуморального імунітету у хворих з гострим неускладненим пієлонефритом, а також у поєднанні із хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу

Показник	Контроль, n=30	I група, n=30	II група, n=30
T-лімфоцити, %, абс. число, кл/мкл	52,3±5,8 1115±438	48,7±15,4 798,1±71,3	54,7±1,8 1007,6±84,8
T-теофілінрез., %, абс.число	33,1±2,4 655±67,1	28,5±2,2* 533,6±47,1	33,2±2,3 597,2±54,1
T-теофілінчутл., %, абс. число	16,1±1,2 322,1±86,5	19,3±1,5 355,1±16,2	23,0±1,54* 415,1±32,8
Tх/Тс	1,8±0,21	1,35±0,16	1,42±0,15
B-лімфоцити, %, абс. число	22,2±5,9 474,0±53,6	22,4±1,65 415,2±42,3	25,6±2,1 475,3±33,0
IgG	11,3±3,01	11,4±0,54	11,32±0,49
IgA	1,35±0,22	1,52±0,15	1,85±0,25**
IgM	0,97±0,22	1,42±0,16*	1,68±0,27**
Імунні комплекси	0,075±0,01	0,07±0,008	0,072±0,01
Показник фагоцитозу, %	63,0±11,7	66,5±2,8	56,3±4,48
Фагоцитарний індекс, ум.од.	6,3±1,1	5,6±0,25	6,1±0,33

Примітки: \* – різниця статистично достовірна у I групі порівняно з контрольною групою (p<0,05);

\*\* – різниця статистично достовірна у II групі порівняно з контрольною групою (p<0,001).

кретного хворого/показник, прийнятий за норму, – 1) × 100. Якщо розрахована величина має знак «мінус», у пацієнта визначається імунна недостатність, якщо знак «плюс» – гіперфункція імунної системи. Якщо отримана величина знаходиться у межах інтервалу від 1 до 33%, то це відповідає першому ступеню імунних порушень, від 34 до 66% – другому, більше 66% – третьому.

Був використаний метод, запропонований А.М. Земсковим, для аналізу імунограм обстежених хворих у певній модифікації [54]. Спочатку за кожним показником виділили пацієнтів, у яких досліджуваний показник перебував у межах норми. Далі у хворих з імунними змінами вираховували їхній ступінь, вважаючи більш коректним виділяти ступінь імунних змін, ніж ступінь імунних порушень.

У цілому проведено імунологічне обстеження хворих включало дослідження 15 імунологічних показників з подальшим визначенням коефіцієнта діагностичної значущості, який визначали за формулою А.Д. Гореліка та В.А. Скрипкіна:

$$K=2(\sigma_1^2+\sigma_2^2)/(M_1+M_2)^2,$$

де  $\sigma_1$  та  $\sigma_2$  – середнє квадратичне відхилення,

$M_1$  та  $M_2$  – середня арифметична величина показника.

Чим менша величина K, тим більшою мірою даний показник відрізняється від заданого рівня норми.

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили за допомогою програми Microsoft Excel та Statistica.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час мікробіологічного дослідження у зразках сечі пацієнтів II групи у 100% хворих у першій та другій порції сечі показники мікробного числа знаходились у межах вагової бактеріурії. Було виявлено бактерії різних таксономічних груп. У 53,3% обстежених переважно ідентифікували *E. coli*, *Staphylococcus* spp. (10,0%), *Proteus* spp. (10,0%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,7%), *Klebsiella* spp. (6,7%), *Enterococcus* spp. (6,7%), *Enterobacter* spp. (3,3%), *Streptococcus* spp. (3,3%) (табл. 1).

Дані аналізу результатів мікробіологічного дослідження матеріалу зі статевих шляхів та сечівника у жінок контрольної групи засвідчили, що серед мікроорганізмів, які колонізували статеві органи жінок даної групи, виявляли: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus* spp., гриби роду *Candida* у монокультури з низьким мікробним числом.

Під час бактеріологічного дослідження сечі жінок контрольної групи у першій порції сечі (98%) мікроорганізми були відсутні, крім одного випадку, а саме: у першій порції сечі у 3,3% жінок ідентифікували *E. coli* з низьким мікробним числом.

Аналізуючи показники мікробного числа у зразках сечі хворих I групи, слід зазначити, що у першій порції сечі 73% хворих спостерігалась вагова бактеріурія. У другій порції сечі цих самих хворих вагому бактеріурію відзначали рідше (10%). Певною мірою такі зміни можна пояснити наявністю

Таблиця 3

Показники клітинного та гуморального імунітету у хворих з гострим неускладненим пілонефритом, а також у поєднанні із хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу

Показник	I група, n=30	II група, n=30	p
T-лімфоцити, %, абс. число, кл/мкл	48,7±15,4 798,1±71,3	54,7±1,8 1007,6±84,8	p>0,05
T-теофілінрез., %, абс. число	28,5±2,2* 533,6±47,1	33,2±2,3 597,2±54,1	p>0,05
T-теофілінчутл., %, абс.число	21,3±1,5 355,1±16,2	23,0±1,54 415,1±32,8	p>0,05
Tх/Тс	1,35±0,16	1,42±0,15	p>0,05
B-лімфоцити, %, абс. число	22,4±1,65 415,2±42,3	25,6±2,1 475,3±33,0	p>0,05
IgG	11,4±0,54	11,32±0,49	p>0,05
IgA	1,52±0,15	1,85±0,25*	p<0,001
IgM	1,42±0,16	1,68±0,27*	p<0,001
Імунні комплекси	0,07±0,008	0,072±0,01	p>0,05
Показник фагоцитозу, %	66,5±2,8	56,3±4,48	p>0,05
Фагоцитарний індекс, ум.од.	5,6±0,25	6,1±0,33	p>0,05

Таблиця 4

Показники місцевого імунітету у хворих з гострим неускладненим пілонефритом у поєднанні із запальними захворюваннями органів малого тазу у різні дні ОМЦ, %

Показник	IIA підгрупа, n=14	IIB підгрупа, n=16	p
sIgA	1,4±0,41	4,1±1,2	p<0,05
IgG	11,75±0,74	10,95±0,65	p>0,05
IgA	2,92±0,44	1,43±0,22	p<0,01
IgM	1,44±0,22	2,01±0,28	p>0,05

Таблиця 5

Імунологічні показники у хворих з гострим неускладненим пілонефритом, а також у поєднанні із хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу

Показник	ХЗЗОМТ		ХЗЗОМТ+ГНП	
	↑	↓	↑	↓
T-лімфоцити, %, абс. число	- -	8,2(II) 8,3 (III)	- -	- 8,3 (II)
T-теофілінрез., %, абс. число	- -	16,2(II) 32,3 (III)	=- 8,3 (II)	24(II) 32,3 (II)
T-теофілінчутл., %, абс.число	16,2 (8,1-II; 8,1-III) 16,8 (II)	- -	41,8 (II) 41,8 (24,1-II; 17,7-III)	- 8,3
Tх/Тс	-	7,4 (II)	-	32,3 (II)
B-лімфоцити, %, абс. число	16,4 (II) 16,5 (II)	7,4 (II) 26(II)	33,2 (II) 8,5 (II)	8,5 (II)
IgG	7,4 (II) 16,3 (II)	- 7,8(II)	16,6 (8,3-II; 8,3-III) 7,3 (II)	16,8(II) -
IgA	30,2 (15,1-II; 15,1-III)	-	65,6 (32,6-II; 32,6-III)	-
IgM				
Імунні комплекси	8,2 (II)	8,2 (II)	23 (II)	30,2 (25,0-II,5,3-III)
Показник фагоцитозу	-	-	-	-
Фагоцитарний індекс	-	-	-	-

Примітка: ↑ – підвищені показники, ↓ – знижені показники.

маніфестуючого джерела інфекції безпосередньо у статевих шляхах та початковим етапом її поширення на сечові шляхи.

Було досліджено показники клітинної, гуморальної ланки імунітету у хворих із ГНП, а також у поєднанні даного захворювання із ХЗЗОМТ (табл. 2, 3).

Ці результати імунологічних досліджень за середніми значеннями засвідчили, що у хворих всіх обстежених груп зареєстровано статистично достовірні зміни. У 28,5±2,2% жінок з ХЗЗОМТ відповідно до 33,1±2,4% контрольної групи спостерігається зниження вмісту Т-хелперів. У жінок з ГНП у поєднанні

з ХЗЗОМТ достовірно вищий вміст Т-супресорів, ніж у групі порівняння ( $23,0 \pm 1,54\%$  і  $16,1 \pm 1,2\%$  відповідно). Порівняно з контрольною групою жінок відзначено достовірне підвищення рівня IgM у хворих із ХЗЗОМТ ( $1,42 \pm 0,16\%$  і  $0,97 \pm 0,22\%$  відповідно) та IgM і IgA у хворих з ГНП у поєднанні із ХЗЗОМТ ( $1,68 \pm 0,27\%$  і  $0,97 \pm 0,22\%$  та  $1,85 \pm 0,25\%$  і  $1,35 \pm 0,22\%$  відповідно). Даний факт свідчить про зниження місцевого імунітету хворих жінок, який залежить від біологічних властивостей збудників.

У хворих з ГНП у поєднанні з ХЗЗОМТ відзначається достовірно частіше підвищення рівня IgM та IgA, ніж у жінок з ХЗЗОМТ ( $p < 0,001$ ), що свідчить про вагоме зниження місцевого імунітету та прогнозовано тяжчий перебіг захворювання.

Як відомо, протекторні властивості стосовно бактеріальної інфекції відзначаються не лише особливостями мікробіоценозу слизових оболонок уrogenіталій, а й активністю продукції секреторних імуноглобулінів. Чим нижче рівень цього показника, тим швидше відбувається процес адгезії бактерій на епітеліальних клітинах і розвиток інфекційно-запального процесу.

Були визначені рівні імуноглобулінів різних класів у змивах зі слизової оболонки каналу шийки матки у жінок репродуктивного віку ПА та ПБ підгруп (табл. 4).

У період з 20-го до 5-го дня ОМЦ у  $1,4 \pm 0,41\%$  жінок із ГНП та супутніми ХЗЗОМТ порівняно з  $4,1 \pm 1,2\%$  жінок з 6-го до 19-го дня ОМЦ достовірно нижчий показник sIgA та достовірно вищий показник IgA свідчать про більш виражену імунну відповідь, зумовлену тяжким перебігом захворювання.

Отже, стає очевидним той факт, що за наявності ХЗЗОМТ у період з 20-го до 5-го дня ОМЦ достовірно прогнозується несприятливий перебіг ГНП, у той час як захворювання, що розпочинається у період з 6-го до 19-го дня ОМЦ вірогідно перебігає значно легше.

Був використаний метод, запропонований А.М. Земсковим, для аналізу імунограм обстежених хворих у певній модифікації. Спочатку за кожним показником виділили пацієнток, у яких досліджуваний показник перебував у межах норми. Далі у хворих з імунними змінами вираховували їхній ступінь, вважаючи більш коректним виділяти ступінь імунних змін, ніж ступінь імунних порушень (табл. 5).

Суттєві зміни абсолютного та відносного показників Тх, рівня IgM, імунорегуляторного індексу, відсоткового вмісту Т-супресорів при ХЗЗОМТ та додатково відносного вмісту Тс, рівня IgM, імунорегуляторного індексу при ГНП у поєднанні із ХЗЗОМТ дозволяють стверджувати, що саме ці показники імунітету відіграють важливу роль у патогенезі зазначених захворювань.

Було оцінено 15 імунологічних показників з подальшим визначенням коефіцієнта діагностичної значущості, який розраховували за формулою А.Д. Гореліка та В.А. Скрипкіна.

За результатами даних досліджень, коефіцієнти діагностичної значущості розташувалися у такому порядку:

при ХЗЗГ: Тх (а.ч.) → Тх (%) → IgM → Тх/Тс → Тс (%) → ЦІК → Тлф (а.ч.) → IgA → ФІ → Влф (а.ч.) → Тс (а.ч.) → ПФ → Влф (%) → Тлф (%) → IgG;

**Анализ показателей иммунитета у женщин репродуктивного возраста с острым неосложненным пиелонефритом в сочетании с воспалительными заболеваниями органов малого таза в зависимости от периода менструального цикла**

**А.В. Руденко, С.П. Пасечников, О.В. Ромащенко, П.А. Самчук, Л.Ф. Яковенко**

В статье приведены результаты исследования местного и системного иммунитета у 90 женщин репродуктивного возраста с острым неосложненным пиелонефритом в сочетании с воспалительными заболеваниями органов малого таза с учетом периода и продолжительности менструального цикла. Полученные результаты позволяют утверждать, что изменения в

при ГНП+ХЗЗГ: Тс (%) → IgM → Тх/Тс → Тх (%) → Тх (а.ч.) → Тс (а.ч.) → ФІ → Влф (%) → ПФ → ЦІК → Тлф (%) → Влф (а.ч.) → IgG → IgA → Тлф (а.ч.).

У цілому отримані результати дають змогу стверджувати, що фактори гормональної регуляції менструального циклу та зміни у місцевому імунітеті відіграють суттєву роль у патогенезі гострого піелонефриту. Саме у зв'язку з цим у згаданий вище критичний період ризику розвитку ГНП максимальні. Це дає можливість повному оцінити принципи профілактики даного захворювання у жінок репродуктивного віку. А саме – у цей період доцільно призначати протирецидивні курси антибактеріальної та імунокорегувальної терапії хворим на ГНП у поєднанні із ХЗЗОМТ. Такий підхід дозволить підвищити ефект протирецидивної терапії та зменшити соціально-економічні витрати, пов'язані з лікуванням та реабілітацією жінок репродуктивного віку.

**ВИСНОВКИ**

1. У  $28,5 \pm 2,2\%$  жінок із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза (ХЗЗОМТ) порівняно із  $33,1 \pm 2,4\%$  жінок контрольної групи спостерігається зниження вмісту Т-хелперів. У жінок із гострим неускладненим піелонефритом (ГНП) у поєднанні із ХЗЗОМТ достовірно вищий вміст Т-супресорів, ніж у групі порівняння ( $23,0 \pm 1,54\%$  та  $16,1 \pm 1,2\%$  відповідно). Порівняно із контрольною групою відзначено достовірне підвищення рівня IgM у хворих із ХЗЗОМТ ( $1,42 \pm 0,16\%$  та  $0,97 \pm 0,22\%$  відповідно) та IgM і IgA у хворих із ГНП у поєднанні із ХЗЗОМТ ( $1,68 \pm 0,27\%$  і  $0,97 \pm 0,22\%$  та  $1,85 \pm 0,25\%$  і  $1,35 \pm 0,22\%$  відповідно). Даний факт свідчить про зниження місцевого імунітету у хворих жінок, який залежить від біологічних властивостей збудників.

2. У хворих із ГНП у поєднанні із ХЗЗОМТ відзначається достовірно частіше підвищення рівнів IgM та IgA, ніж у жінок із ХЗЗОМТ ( $p < 0,001$ ), що свідчить про вагоме зниження місцевого імунітету та прогнозовано більш тяжкий перебіг захворювання.

3. У період з 20-го до 5-го дня ОМЦ у  $1,4 \pm 0,41\%$  жінок із ГНП та супутніми ХЗЗОМТ порівняно з  $4,1 \pm 1,2\%$  жінок з 6-го до 19-го дня ОМЦ достовірно нижчий показник sIgA та достовірно вищий показник IgA свідчать про більш виражену імунну відповідь, зумовлену тяжким перебігом захворювання.

4. За наявності ХЗЗОМТ у період з 20-го до 5-го дня ОМЦ достовірно прогнозується несприятливий перебіг ГНП, у той час як захворювання, що розпочинається з 6-го до 19-го дня ОМЦ вірогідно перебігає значно легше.

5. Суттєві зміни абсолютного та відносного показників Тх, рівня IgM, імунорегуляторного індексу, відсоткового вмісту Т-супресорів при ХЗЗОМТ та додатково відносного вмісту Тс, рівня IgM, імунорегуляторного індексу при ГНП у поєднанні з ХЗЗОМТ дозволяють стверджувати, що саме ці показники імунітету відіграють важливу роль у патогенезі зазначених захворювань.

местном иммунитете играют существенную роль в возникновении острого пиелонефрита, формирующегося на фоне хронических воспалительных заболеваний органов малого таза в период с 20-го по 5-й день менструального цикла, и достоверно прогнозируется неблагоприятное течение острого неосложненного пиелонефрита. Это дает возможность по-новому оценить принципы профилактики данного заболевания у женщин репродуктивного возраста, а также своевременно и обоснованно назначать противоречивные курсы антибактериальной и иммунокорректирующей терапии. Такой подход позволит повысить эффект противоречивной терапии и уменьшить социально-экономические потери, связанные с лечением и реабилитацией женщин репродуктивного возраста.

**Ключевые слова:** острый неосложненный пиелонефрит, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, менструальный цикл, иммунитет.



## Analysis of immunity indices in women of reproductive age with acute uncomplicated pyelonephritis in combination with inflammatory diseases of pelvic organs, depending on the period of the menstrual cycle

**A.V. Rudenko, S.P. Pasiechnikov,  
O.V. Romashchenko, P.O. Samchuk, L.F. Yakovenko**

In this work we presents the results of the study of local and systemic immunity in 90 women of reproductive age with acute uncomplicated pyelonephritis in combination with inflammatory diseases of the pelvic organs, including the period and duration of the menstrual cycle. The obtained results allow to say that changes in local immunity play a

significant role in the occurrence of acute pyelonephritis, which forms against the background of chronic pelvic inflammatory diseases in the period from the 20th to the 5th day of the menstrual cycle reliably predicting the adverse course of acute uncomplicated pyelonephritis. This provides an opportunity to re-evaluate the principles of prevention of this disease in women of reproductive age, and also timely and justified to prescribe antirecurrent courses of antibacterial and immunocorrective therapy. This approach will enhance the effect of antirecurrent therapy, and to reduce socio-economic losses associated with the treatment and rehabilitation of women of reproductive age.

**Key words:** acute uncomplicated pyelonephritis, chronic inflammatory diseases of the pelvic organs, menstrual cycle, immunity.

### Сведения об авторах

**Руденко Ада Викторовна** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а  
**Пасечников Сергей Петрович** – Кафедра урологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а  
**Ромашченко Оксана Васильевна** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а.  
*E-mail: zakon@i.ua*  
**Самчук Павел Александрович** – Кафедра урологии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а  
**Яковенко Людмила Федоровна** – «Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины», 03680, г. Киев, ул. Академика Заболотного, 150; тел.: (044) 526-11-69

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Harding GK, Ronald AR. The management of urinary infections: what have we learned in the past decade? *Int J Antimicrob Agents.* 1994;4:83–88.
- Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, riskfactors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28:1–13.
- O'Brien VP, et al. Drug and vaccine development for the treatment and prevention of urinary tract infections. *Microbiol Spectr.* 2016;4.
- O'Brien VP, et al. Are you experienced? Understanding bladder in nate immunity in the context of recurrent urinary tract infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28:97–105.
- Gupta K, et al. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med.* 2001;135:41–50.
- Al-Badr A, Al-Shaikh G. Recurrent urinary tract infections management in women: a review. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013;13:359–367.
- Сайдакова Н.О., Старцева Л.М., Кравчук Н.Г. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2014–2015 роки (відомче видання). – К., 2016. – С. 205.
- Урологія. Діючі протоколи надання медичної допомоги / Науково-методичне видання // За ред. С.П. Пасечнікова. – К: ТОВ «Доктор-Медіа», 2011. – С. 626.
- Scholes D., Hooton T.M., Roberts P.L., Stapleton A.E., Gupta K., Stamm W.E. (2000). Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J.Infect Dis.* 182(4):1177–1182.
- Руденко А.В., Ромашченко О.В. Діагностика запальних захворювань сечовивідних шляхів та геніталій у жінок // Збірник наукових праць акушерів-гінекологів України. – К.: Интермед, 2003. – С. 37–42.
- Ledger W., Witkin S. *Vulvovaginal infection.* Manson Publishin Ltd, 2010. – 127 p.
- Руденко А.В., Ромашченко О.В та ін. Роль інфекційних факторів у формуванні порушень репродуктивного здоров'я сім'ї// ПАГ. – 2003. – № 2. – С. 83–86.
- Лоран О.Б. Современные подходы к диагностике и лечению острого необструктивного пиелонефрита у женщин // О.Б. Лоран, Л.А. Сняжкова, И.В. Косова // Медицинский совет. – 2008. – № 1. – С. 59–63.
- Сняжкова Л.А. Гнойный пиелонефрит (современная диагностика и лечение): Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – С. 34–213.
- Ромашченко О.В. Клініко-мікробіологічна характеристика запальних захворювань органів репродуктивної та сечової системи / О.В. Ромашченко, А.В. Руденко, Л.О. Лебідь, В.В. Білоголовська, О.Г. Мороз // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 6. – С. 80–83.
- Лебідь Л.О. Запальні захворювання геніталій у жінок з інфекціями сечової системи / Л.О. Лебідь // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 3.
- Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Нефедова Л.А. Этиологическая структура и лечение инфекционно-воспалительных осложнений в урологической практике // Материалы Пленума Российского общества урологов. – Киров, 2000. – С. 5–29.
- Пытель Ю.А., Золотарев И.И. Неотложная урология. – М.: Медицина, 1985. – С. 26–45.
- Карпенко В.С., Переверзев А.С. Клиническая урология. – К., 1976. – С. 3–18.
- Энебаев И.У., Болюяц Э.С. Клинико-лабораторная диагностика и иммунологические особенности урогенитального хламидиоза, уреоплазмоза и их ассоциации //Актуальные вопросы бесплодного брака, обусловленного болезнями, передающимися половым путем. – Свердловск, 1989. – С. 39–40.
- Демидов В.Н., Пытель Ю.А., Амосов А.В. Ультразвуковая диагностика в уронефрологии. – М.: Медицина, 1989. – 112 с.
- Бугрова А.А., Абдуллаева С.А., Торганова Е.Н. Основные свойства возбудителя хламидиоза и его роль в развитии инфекций урогенитального тракта // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1999. – № 4. – С. 107–111.
- Резніченко Г.І. Рациональна терапія вульвовагінітів змішаної етіології та профілактика рецидивів // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2005. – № 1. – С. 105–106.
- Савичева А.М., Башмакова М.А. Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. – Н. Новгород, 1998. – С. 3–89
- Ромашченко О.В., Возіанова С.В., Руденко А.В. Лікування запальних захворювань органів малого таза, спричинених мікст-інфекцією // Здоровье женщины. – 2016. – № 6. – С. 34–42.
- Critchley HO, Kelly RW, Brenner RM, Baird DT. The endocrinology of menstruation – a role for the immune system. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2001; 55: 701–710.
- Lü FX, Ma Z, Rourke T, Srinivasan S, McChesney M, Miller CJ. Immunoglobulin Concentrations and Antigen-Specific Antibody Levels in Cervicovaginal Lavages of Rhesus Macaques Are Influenced by the Stage of the Menstrual Cycle. *Infect. Immun.* 1999;67:6321–6328.
- Johnson SR, Petzold CR, Galask RP. Qualitative and Quantitative Changes of the Vaginal Microbial Flora During the Menstrual Cycle. *Am. J. Reprod. Immunol. Microbiol.* 1985;9:1–5.
- Schisterman EF, Mumford SL, Sjaarda LA. Failure to consider the menstrual cycle phase may cause misinterpretation of clinical and research findings of cardiometabolic biomarkers in premenopausal women. *Epidemiol. Rev.* 2014;36:71–82.
- Fahrback KM, Malykhina O, Stieh DJ, Hope TJ. Differential binding of IgG and IgA to mucus of the female reproductive tract. *PLoS one.* 2013;8:e76176.
- Wang N, Hammarström L. IgA deficiency: what is new? *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2012;12:602–608.
- Abrams ET, Miller EM. The roles of the immune system in women's reproduction: Evolutionary constraints and life history trade-offs. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2011;146:134–154.
- Kwak J, Kwak FM, Gilman-Sachs A, Beaman KD, Cho DD, Beer AE. Immunoglobulin G infusion treatment for women with recurrent spontaneous abortions and elevated CD56+ natural killer cells. *Early pregnancy (Online)* 2000;4:154–164.

34. Gundlapalli AV, Scalchunes C, Boyle M, Hill HR. Fertility, Pregnancies and Outcomes Reported by Females with Common Variable Immune Deficiency and Hypogammaglobulinemia: Results from an Internet-Based Survey. *J. Clin. Immunol.* 2015;35:125–134.
35. Wira CR, Rodriguez-Garcia M, Patel MV. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nature Reviews Immunology.* 2015.
36. Stamm WE, et al. Management of urogenital infections in adults. *N Engl J Med.* 1993. 329(18): p. 1328–34
37. Венцовский Б.М., Товстановская В.А., Янковский Д.С. Микробиологические аспекты репродуктивного здоровья женщины и современные подходы к его поддержанию // *Здоровье женщины.* – 2002. – № 3 (11).
38. Бугрова А.А., Абдуллаева С.А., Торганова Е.Н. Основные свойства возбудителя хламидиоза и его роль в развитии инфекций урогенитального тракта // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 1999. – № 4. – С. 107–111.
39. Янковский Д.С. Микробная экология человека. Современные возможности ее поддержания и восстановления микрофлоры / Д.С. Янковский. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
40. Янковский Д.С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека [Текст] / Д.С. Янковский // *Здоровье женщины.* – 2003. – № 4 (16). – С. 145–158.
41. Sadeghi Nejad H., Wasstrman M., Weidner W., Richardsson D., Goldmeier D. Sexually Transmitted Diseases and sexual function // *Journal of Sexual Medicine.* – 2010. – Vol. 7. – P. 389–413.
42. Graziotti A. Menstrual bleeding: pathophysiology and comorbidity // 2012 International Federation of Gynecology and Obstetrics World Congress of Gynecology and Obstetrics. – Roma, Italy. – October 7.–12, 2012.
43. Berbic M., et al. Inflammation and endometrial bleeding // *Climacteric.* – 2014. – № 17. – P. 47–53.
44. Гопчук Е.Н., Герасимова Т.В. Менструальный цикл и его связь с системным воспалением // *Здоровье женщины.* – 2016. – № 3 (109). – С. 99–102.
45. Hooton T.M., Winter C., Tiu F., and Stamm W.E. Association of acute cystitis with the stage of the menstrual cycle in young women. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 23: 635–636.
46. Lüthje P., Brauner H., Ramos N.L., Övregaard A., Gläser R., Hirschberg A.L. et al. Estrogen supports urothelial defense mechanisms. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5 (190ra80).
47. Imamov O., Yakimchuk K., Morani A., Schwend T., Wada-Hiraike O., Razumov S. et al. Estrogen receptor beta-deficient female mice develop a bladder phenotype resembling human interstitial cystitis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2007; 104: 9806–9809.
48. Teng J., Wang Z.Y., Jarrard D.F., and Bjorling D.E. Roles of estrogen receptor alpha and beta in modulating urothelial cell proliferation. *Endocr. Relat. Cancer.* 2008; 15: 351–364.
49. Jilma B, Dimberger E, Löscher I, Rumplmayr A, Hildebrandt J, et al. Menstrual cycle associated changes in blood levels of interleukin 6, alpha1 acid glycoprotein, and C-reactive protein // *The Journal of laboratory and clinical medicine.* – 1997. – № 130. – P. 69.
50. Урологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів / За ред. Пасечнікова С.П. – Вінниця: Нова книга, 2013. – 432 с.
51. Grabe M. Guidelines EAU: guidelines on urological infections / M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, N. Botto [et al.]. – 2016. – 106 p.
52. Mancini G, Carbonara AO & Heremans JF. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2:235–54, 1965.
53. Киселев В.И. Полимерная цепная реакция в диагностике урогенитальных инфекций: Пособие для врачей. – М., 2000. – С. 16–32.
54. Земсков А.М., Приворотов В.М., Земсков В.М. Коррекция нуклеином натрия вторичной иммунологической недостаточности у больных с хроническим заболеванием внутренних органов: Методические рекомендации. – Воронеж, 1984. – 24 с.

Статья поступила в редакцию 02.02.2018

УДК: 618.39-21.3

# Порівняльна оцінка ефективності медикаментозного та хірургічного менеджменту ранніх репродуктивних втрат

А.Г. Корнацька, І.Б. Вовк, О.В. Трохимович

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

**Мета дослідження:** проведення порівняльного оцінювання ефективності медикаментозного та хірургічного переривання викидня, що не відбувся, у ранні терміни гестації.

**Матеріали та методи.** Обстежено 100 вагітних із викиднем, що не відбувся, у термінах вагітності 5–9 тиж. У контрольну групу увійшли 30 жінок з одноплідною вагітністю, що нормально розвивається, відповідно до термінів гестації.

З метою переривання викидня, що не відбувся, застосували комбінацію препаратів міфепристон 600 мг перорально та мізопростол 400–800 мг вагінально або сублінгвально з 36–48-годинним інтервалом.

**Результати.** Установлено, що викидень, що не відбувся, поєднується із суттєвим порушенням мікроекології статевих шляхів, частота асоціативних форм бактеріального обсіменіння статевих органів сягала 73% випадків на тлі підвищення частоти діагностики гарднерел (33%), уреаплазм (27%), мікоплазм (21%) та хламідій (18%). Ефективність медикаментозного методу переривання вагітності становила 98%, що відповідало ефективності хірургічного методу. При цьому частота ускладнень була втричі меншою у разі медикаментозного переривання вагітності, що свідчило про безпечність та пріоритетність застосування даного методу з метою збереження репродуктивного здоров'я жінок із ранніми втратами вагітності.

**Заключення.** Медикаментозний метод переривання заворженої вагітності у ранні терміни є сучасною безпечною альтернативою хірургічному аборті.

**Ключові слова:** викидень, що не відбувся, діагностика, лікування.

Згідно зі статистичними даними, 12–24% всіх вагітностей завершуються мимовільним перериванням, при цьому у структурі репродуктивних втрат неухильно зростає частка вагітності на ранньому терміні. Актуальність проблеми ранньої втрати вагітності пов'язана не тільки з її масштабами, але й з можливими негативними наслідками для репродуктивного здоров'я та несприятливим прогнозом для подальших вагітностей, особливо за умов неадекватного та агресивного менеджменту [1, 2].

Викидень, що не відбувся (зворжена вагітність), є патологічним симптомокомплексом, що включає наявність нежитетоздатного ембріона (плода) на тлі патологічної інертності міометрія. До ймовірних механізмів арактивності міометрія належать: щільне прикріплення плаценти, що формується, внаслідок глибокої інвазії ворсин; неповноцінність імунних реакцій відторгнення «алогенного трансплантата»; скорочувальна гіпофункція міометрія (внаслідок хронічного запального процесу у матці, коли утворюється недостатньо рецепторів до утеротонічних речовин) [3].

Як встановлено у чисельних дослідженнях, за умов зупинення розвитку вагітності, виявленого на підставі ультразвукових ознак, протягом двох тижнів спостереження самостійне відходження плідного яйця з порожнини матки відбувається у 44–61% жінок з репродуктивними втратами. При

цьому у разі анембріонії частота мимовільного спорожнення матки становить 53–59% випадків, а за умов загибелі ембріона – 35–52% випадків. Ще у 2,5% жінок протягом двох тижнів вичікувальної тактики виникають показання до дилатації та кюретажу внаслідок виникнення інфекційно-запальних ускладнень або кровотечі. У решти 36,5–53,5% жінок плідне яйце й далі затримується у порожнині матки, що вимагає її артіфіційного спорожнення [4–6].

Усвідомлюючи необхідність дбайливого очищення матки від продуктів запліднення, механічне розширення каналу шийки матки й вишкрябання стінок порожнини матки залишається одним із традиційних методів надання медичної допомоги у разі викидня, що не відбувся. Результатом такого підходу стає подальша структурно-функціональна неповноцінність ендометрія у зоні імплантації, крім того, abrasio cavi uteri може призвести до виникнення хронічного ендометрити. Отже, наявність цілої низки можливих небезпечних ускладнень операції медичного аборту повинні значною мірою обмежити використання хірургічного методу переривання заворженої вагітності [7, 8].

У 2003 році ВООЗ, спираючись на результати численних досліджень, вперше опублікувала керівництво з безпечного переривання вагітності у термінах до 22 тиж гестації із послідовним застосуванням препаратів міфепристон та мізопростол. Відповідно до поданих рекомендацій, на першому етапі призначають перорально 600 мг міфепристону, а через 24–48 год застосовують мізопростол 400–800 мкг (перорально, сублінгвально, трансбукально або вагінально).

У 2012 році на підставі аналізу досвіду наукової та практичної роботи безлічі авторитетних світових медичних організацій ВООЗ опублікувала схеми медикаментозного переривання вагітності. Внесені у схеми уточнення стосувались рекомендованих доз та методів застосування зазначених вище препаратів (таблиця).

Разом з цим, було зазначено, що за умов недоступності міфепристону з метою переривання вагітності терміном до 12 тиж (84 дня) рекомендується використовувати 800 мкг мізопростолу, що вводять вагінальним або сублінгвальним шляхом. За необхідності можливе введення до трьох повторних доз 800 мкг з інтервалом не менше 3 год, але не більше 12 год [9].

У 2013–2014 роках в 11 медичних центрах у Франції було проведено порівняльне дослідження із включенням 453 жінок щодо вивчення залежності інтенсивності болю під час медикаментозного аборту від дози міфепристону 200 мг або 600 мг. Згідно з отриманим результатом, у разі використання 200 мг міфепристону наявність інтенсивного болю відзначали 33% жінок, а у разі застосування 600 мг міфепристону – лише 16% жінок. Частота інших побічних ефектів (блювання, пронос) також була нижчою у разі використання 600 мг міфепристону порівняно із дозою 200 мг. Результати дослідження засвідчили необхідність поліпшення знеболювальних стратегій, і було запропоновано обирати для протоколу медикаментозного переривання вагітності дозу 600 мг міфепристону [10].



Сучасні достовірно ефективні схеми медикаментозного абортів до 22 тиж вагітності, ВООЗ, 2012 р.

Режим	Термін	Критерії доказовості	Настійність рекомендацій
Міфепристон 200 мг перорально Мізопростол 400 мкг перорально (вагінально, букально, сублінгвально) через 24–48 год	До 49 днів	A	Висока
Міфепристон 200 мг перорально Мізопростол 800 мкг вагінально (букально, сублінгвально) через 36–48 год	50–63 днів	A	Висока
Міфепристон 200 мг перорально Мізопростол 800 мкг вагінально через 36–48 год, у подальшому – по 400 мкг вагінально або сублінгвально кожні 3 год (до 4 доз)	64–84 днів	A	Низька
Міфепристон 200 мг перорально Мізопростол 800 мкг вагінально або 400 мкг перорально через 36–48 год, у подальшому – по 400 мкг вагінально або сублінгвально кожні 3 год (до 4 доз)	12–22 тижні	B	Висока

Результати рандомізованих досліджень довели високу ефективність використання медикаментозного методу у разі ранніх репродуктивних втрат, у тому числі й викидня, що не відбувся. Відтак, при застосуванні комбінації зазначених вище препаратів ефективність лікування замерлої вагітності сягає 90–93%, що відповідає ефективності хірургічної евакуації продуктів запліднення з порожнини матки. За використання медикаментозного методу переривання вагітності відзначено зниження частоти інфекційно-запальних ускладнень порівняно з хірургічним методом, що є особливо важливим за ранніх втрат вагітності з метою збереження репродуктивного здоров'я [9–11].

В умовах сьогодення впровадження рекомендованих експертами ВООЗ та нормативними документами МОЗ України сучасних методів переривання вагітності має певну позитивну тенденцію, проте здійснюється недостатньо швидкими темпами. Використання запропонованих безпечних технологій демонструє значне зниження частоти ускладнень і відсутність випадків материнської смертності [10, 12].

**Мета дослідження:** проведення порівняльного оцінювання ефективності медикаментозного та хірургічного переривання викидня, що не відбувся, у ранні терміни гестації.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 100 вагітних із викиднем, що не відбувся, у термінах вагітності 5–9 тиж. У контрольну групу увійшли 30 жінок з одноплідною вагітністю, що нормально розвивається відповідно до термінів гестації.

З метою переривання викидня, що не відбувся, застосовували комбінацію препаратів міфепристон 600 мг перорально та мізопростол 400–800 мкг вагінально або сублінгвально з 36–48-годинним інтервалом.

Ультразвукове дослідження (УЗД) гемодинаміки матки для виявлення ранніх реологічних ускладнень вагітності проводили на апараті VOLUSON 730 EXPERT трансвагінальним доступом з використанням датчика 8 МГц.

Проведення мікробіологічних аналізів та облік результатів здійснювали згідно з Наказом № 234 МОЗ України від 10.05.2007 року.

Для висіву слизу використовували наступні диференційно-діагностичні середовища: кров'яний агар, жовтково-сольовий агар, середовища Ендо, Сабуро, середовище MRS для лактобацил. Посіви здійснювали секторальним методом на щільні поживні середовища, що дозволяє визначити ступінь мікробного обсіменіння та виявити максимально можливий спектр аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори. Таксономічне положення мікроорганізмів визначали відповідно до «Визначника бактерій Берджі». Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за їхніми культуральними та морфологічними ознаками.

Гарднерели діагностували методом бактеріоскопії шляхом фарбування мазків за Романовським з подальшим підрахунком «ключових» клітин, постановкою амінового тесту, визначенням рН. Діагностику хламідіозу, уреоплазмозу та мікоплазмозу здійснювали люмінесцентним методом за допомогою наборів «Хлами-Скан», «Уреа-Скан» та «Міко-Скан» (Росія, Москва).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок першої групи становив 28,2±3,1 року, другої групи – 29,7±3,4 року, третьої групи – 27,8±3,2 року, а контрольної групи – 26,9±2,8 року. Середній термін завмирання вагітності у жінок основної групи у середньому становив 6,7±1,6 тиж, у контрольній групі середній термін вагітності становив 6,8±1,5 тиж.

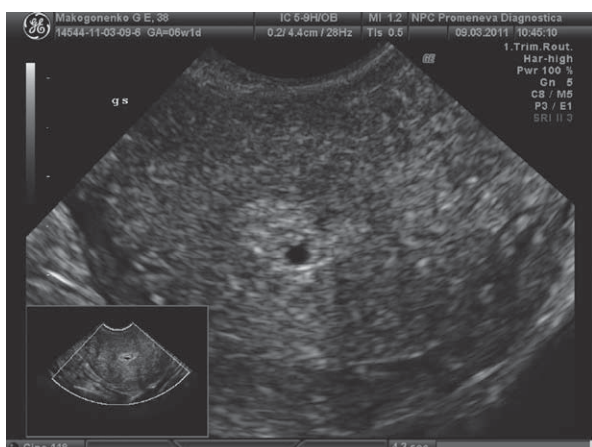
Основною скаргою в обстежених жінок була поява «мажучих» кров'янистих виділень зі статевих шляхів (61%), больовий синдром у даного контингенту жінок спостерігався лише у 42% пацієнок, зменшення або зникнення суб'єктивних ознак вагітності відзначала майже чверть жінок (24%). Слід зауважити, що у третини (33%) жінок із викиднем, що не відбувся, діагноз був встановлений на тлі суб'єктивного благополуччя при проведенні УЗД органів малого таза.

Аналіз анамнестичних даних встановив високу частоту хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок із викиднем, що не відбувся. Відтак найбільш часто спостерігали хронічний сальпінгофорит та вагініт, які діагностували відповідно у 69% та у 51% пацієнок основної групи. Слід зауважити, що у 21 (21,0%) жінки із викиднем, що не відбувся, виявляли запальну хворобу матки, причому 17 (17,0%) жінок пов'язували її виникнення із перенесеним штучним перериванням вагітності в анамнезі.

Під час проведення УЗД було встановлено, що у 23% пацієнок спостерігалася анембріонія, а у 77% жінок констатована загибель ембріона (мал. 1 та 2).

За даними ехографії у 39,0% жінок із викиднем, що не відбувся, відзначали гіпертонус міометрія, ознаки часткового відшарування плідного яйця із наявністю ретрохоріальної гематоми констатовано у 28% жінок групи, низька нідація плідного яйця спостерігалась у 18% пацієнок. У 58,0% пацієнок із викиднем, що не відбувся, спостерігалась структурна неповноцінність жовтого тіла яєчника.

Аналіз результатів бактеріологічного обстеження статевих шляхів пацієнок із викиднем, що не відбувся, виявив суттєві порушення мікроекології статевих шляхів. Найчастішими представниками даного біотопу були грампозитивні коки з гемолітичними властивостями та ентеробактерії:



**Мал. 1. Завмерла вагітність у терміні 4–5 тиж. Анембріонія**

стафілокок епідермальний з гемолізом – 35,0%, стафілокок гемолітичний – 28%, стафілокок золотистий – 26%, кишкова паличка – 23% у високих діагностичних концентраціях (lg 4,79 – lg 5,18 КУО/мл), що перевищувало вдвічі відповідний показник контрольної групи. У разі викидня, що не відбувся, частота асоціативних форм бактеріального обсіменіння статевих органів сягала 73% випадків, до складу мікробних асоціацій найчастіше входили ентеробактерії, грампозитивні коки та гриби роду *Candida* у різних поєднаннях.

Аналіз контамінації статевих шляхів жінок із викиднем, що не відбувся, інфекціями, що передаються статевим шляхом, як предиктора репродуктивних втрат встановив підвищення частоти діагностики гарднерел (33%), уреаплазм (27%), мікоплазм (21%) та хламідій (18%).

Дослідження біоценозу статевих шляхів у жінок із фізіологічним перебігом вагітності встановило, що в цілому як частота, так і кількісні показники виділених з піхви умовно-патогенних мікроорганізмів не перевищували норму. Бактеріальний спектр піхви у жінок цієї групи був переважно представлений коринібактеріями (17,0%) та коковою мікрофлорою: стафілокок епідермальний (20,0%), стрептокок зеленкуватий (10,0%). Слід зауважити, що середні показники концентрації зазначеної вище мікрофлори не перевищували допустимі діагностичні значення та знаходились у межах норми (lg 2,27 – lg 3,40 КУО/мл). Характерною особливістю мікробіоценозу жінок контрольної групи була значна та достатня колонізація статевих шляхів представниками лактофлори, що виявляли майже у всіх пацієнток даної групи (93,3%), при цьому їхній кількісний показник колонізації слизової оболонки піхви становив  $5,6 \pm 0,17$  КУО/мл.

Отже, проведені бактеріологічні дослідження свідчать, що припинення розвитку вагітності відбувається на тлі суттєвих змін мікроекології статевих шляхів жінок, що свідчить про роль запального процесу у патогенезі ранніх репродуктивних втрат.

Жінки основної групи були розподілені на 2 підгрупи залежно від обраного методу переривання завмерлої вагітності. Жінкам першої підгрупи (n=50) було проведено переривання вагітності із застосуванням медикаментозного методу, а жінкам другої підгрупи (n=50) – хірургічне переривання вагітності. Показаннями до хірургічного переривання вагітності були: бажання жінки швидко завершити процес переривання вагітності, підозра на наявність міхурового заносу за даними УЗД органів малого таза, наявність протипоказань до використання медикаментозного методу переривання вагітності.



**Мал. 2. Ехограма у разі загибелі ембріона у терміні 7–8 тиж гестації**

Як встановлено у дослідженні, у 30 (60%) жінок першої підгрупи експульсія плідного яйця відбулась протягом перших 4–6 год після вживання мізопростолу. У 14 (28%) пацієнток експульсія плідного яйця відбулася протягом 6–12 год після застосування мізопростолу, а у 5 (10%) жінок – протягом доби після вживання мізопростолу. В 1 (2%) пацієнтки даної підгрупи спостерігалась затримка відшарованого плідного яйця у порожнині матки більше доби, що потребувало проведення мануальної вакуум-аспірації. Слід зазначити, що в 1 (2%) жінки констатували ускладнення у формі рясних кров'янистих виділень після експульсії елементів плідного яйця, що також потребувало проведення вакуум-аспірації вмісту порожнини матки. Оцінювання ефективності медикаментозного переривання вагітності проводили з урахуванням даних клінічного обстеження (стан шийки матки, розміри і консистенції матки, придатків, характер і кількість виділень, болісні відчуття) та даних УЗД органів малого таза у динаміці через 7–10 днів. У цілому ефективність медикаментозного методу переривання вагітності становила 98%.

Хірургічне переривання вагітності було проведено шляхом вакуум-аспірації та інструментальної ревізії стінок порожнини матки. З метою профілактики післяопераційних ускладнень усім жінкам призначали антибактеріальну терапію з урахуванням результатів дослідження мікробіоценозу статевих шляхів. Слід зауважити, що після хірургічного переривання вагітності у 2 (4%) жінок спостерігалось загострення хронічного запального процесу статевих органів, а в 1 (2%) жінки за даними УЗД органів малого таза була встановлена наявність залишків плідного яйця і ще в 1 (2%) пацієнтки відзначали гематометру, що потребувало проведення вакуум-аспірації вмісту порожнини матки.

Отже, ефективність медикаментозного методу переривання вагітності відповідала ефективності хірургічного методу, при цьому частота ускладнень була втричі нижчою, що свідчило про безпечність та пріоритетність застосування даного методу з метою збереження репродуктивного здоров'я жінок із ранніми втратами вагітності.

## ВИСНОВКИ

Медикаментозний метод переривання завмерлої вагітності у ранні терміни є сучасною безпечною альтернативою хірургічному аборті.

Використання медикаментозного методу у 98% випадків дозволило уникнути більш травматичної інструментальної евакуації елементів плідного яйця, що є особливо пріоритетним з метою збереження репродуктивної функції жінок.

## Сравнительная оценка эффективности медикаментозного и хирургического менеджмента ранних репродуктивных потерь

А.Г. Корнацкая, I.Б. Вовк, О.В. Трохимович

**Цель исследования:** проведение сравнительной оценки эффективности медикаментозного и хирургического прерывания несостоявшегося выкидыша в ранние сроки гестации.

**Материалы и методы.** Обследованы 100 беременных с несостоявшимся выкидышем в сроках беременности 5–9 нед. В контрольную группу вошли 30 женщин с одноплодной беременностью, которая нормально развивается в соответствии со сроками гестации. С целью прерывания несостоявшегося выкидыша применяли комбинацию препаратов мифепристон 600 мг и мизопропрост 400–800 мг вагинально или сублингвально с 36–48-часовым интервалом.

**Результаты.** Установлено, что несостоявшийся выкидыш сочетается с существенным нарушением микроэкологии половых путей, частота ассоциативных форм бактериального обсеменения половых органов достигала 73% случаев на фоне повышения частоты диагностики гарднерелл (33%), уреаплазм (27%), микоплазм (21%) и хламидий (18%). Эффективность медикаментозного метода прерывания беременности составила 98%, что соответствовало эффективности хирургического метода. При этом частота осложнений была втрое меньше при медикаментозном прерывании беременности, что свидетельствовало о безопасности и приоритетности применения данного метода с целью сохранения репродуктивного здоровья женщин с ранними потерями беременности.

**Заключение.** Медикаментозный метод прерывания замершей беременности в ранние сроки является современной безопасной альтернативой хирургическому abortу.

**Ключевые слова:** несостоявшийся выкидыш, диагностика, лечение.

## Comparative evaluation of the medical and surgical management of early reproductive losses

A.G. Kornatskaya, I.B. Vovk, O.V. Trokhymovych

**The objective:** to carry out a comparative assessment effectiveness of medical and surgical interruption of missed abortion in the early stages of gestation.

**Materials and methods.** A total of 100 pregnant women with missed abortion aborted miscarriage in terms of pregnancy 5-9 weeks were examined. The control group included 30 women with singleton pregnancy, which normally develops in accordance with the terms of gestation. For the purpose of interrupting the missed abortion, a combination of preparations of mifepristone 600 mg and misoprostol 400-800 mg was administered vaginally or sublingually with a 36-48-hour interval.

**Results.** It was established that missed abortion were combined with a significant violation of the microecology of the genital tract, the frequency of associative forms of bacterial infection of genitalium was seeds in 73% of cases, on the background of an increase in the frequency of diagnosis of *G. vaginalis* (33%), *U. urealiticum* (27%), *M. hominis* (21%) and *Ch. trachomatis* (18%). The effectiveness of medical abort was 98%, which corresponded to the effectiveness of the surgical abort method, with the frequency of complications being three times less in the case of medical abort, which indicated the safety and priority of the use of this method in order to preserve the reproductive health of women with early pregnancy loss.

**Conclusion.** The medical method of management of early reproductive losses is a safe alternative to surgical abortion. The use of the medical method in 98% of cases allowed avoiding the more traumatic instrumental products of conception, which is a priority in order to preserve the reproductive function of women.

**Key words:** missed abortion, diagnosis, treatment.

### Сведения об авторах

Корнацкая Алла Григорьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Вовк Ирина Борисовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Трохимович Ольга Витальевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды 8; тел. (044) 483-38-61

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Пирогова В.И. Синдром втрати плода / В.И. Пирогова, С.О. Шурпак // Здоров'я України. – 2014. – № 1 (13). – С. 16–17.
2. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 534 с.
3. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 200 с.
4. Bagratee J.S randomized controlled trial comparing medical and expectant management of first trimester miscarriage/ J.S. Bagratee, V. Khullar, L. Regan et al. // Hum. Reprod. – 2004. – № 19. – P. 266–271.
5. Casikar I. Expectant management of spontaneous first trimester miscarriage: prospective validation of the '2-week rule' / I. Casikar // Ultrasound. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 35 (2). – P. 223–227.
6. Nadarajah R. A randomised controlled trial of expectant management versus surgical evacuation of early pregnancy loss / R. Nadarajah, Y. Quek, K. Kuppanan et al. // J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Jul;178. – P. 35–41.
7. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. Second edition. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. 2012. – URL: <http://www.who.int/>
8. Schreiber C.A. Mifepristone and misoprostol for the treatment of early pregnancy failure: a pilot clinical trial/ C.A. Schreiber, M.D. Creinin, M.F. Reeves, B.J. Harwood // Contraception. – 2006. – Dec; 74(6). – P. 458–62.
9. Niinimäki M. A randomized study comparing efficacy and patient satisfaction in medical or surgical treatment of miscarriage / M. Niinimäki, H. Martikainen, A. Talvensaari-Mattila // Fertil. Steril. – 2006. – Aug;86(2). – P. 367–72.
10. Saurel-Cubizolles M.J. Pain during medical abortion: a multicenter study in France / M.J. Saurel-Cubizolles, M. Opatowski, P. David et al. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2015. – Nov;194. – P. 212–217.
11. Веропотвелян Н.П. Альтернативные подходы к ведению замершей беременности: контраверсии хирургического и консервативного методов / Н.П. Веропотвелян, П.Н. Веропотвелян, И.В. Гужевская // Здоровье женщины. – 2014. – № 2 (88). – С. 36–39.
12. Корнацкая А.Г. Терапія супроводу медикаментозного переривання завершенної вагітності / А.Г. Корнацкая, О.О. Ревенько, М.А. Флаксемберг, О.В. Трохимович // Здоровье женщины. – 2012. – № 8 (74). – С. 77–80. (Особистий внесок: забір матеріалу, аналіз даних, підготовка до друку).

Статья поступила в редакцию 23.03.2018



**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: мізопропростол. Засоби, що підвищують тонус та скоротливу активність міометрию. Код АТС G02AD06. Можлива побічна дія: переймисті болі внизу живота, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, метеоризм, пронос, 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.



# Досвід застосування дидрогестерону для підтримки лютеїнової фази у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників

Г.В. Стрелко

Медичний центр «Родинне джерело», м. Київ

**Мета дослідження.** Порівняльна характеристика застосування пероральної форми прогестерону – дидрогестерону та вагінальної форми мікронізованого прогестерону у підтриманні лютеїнової фази менструального циклу у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників з дослідженням їхньої ефективності.

**Матеріали та методи.** Проведено дослідження ефективності використання перорального ретропрогестерону – дидрогестерону для підтримання лютеїнової фази менструального циклу у жінок з низькою відповіддю на контрольовану стимуляцію яєчників порівняно із застосуванням вагінальної форми мікронізованого прогестерону за кількістю імплантацій, вагітностей, які настали, та ранніх репродуктивних втрат.

**Результати.** Доведено, що дидрогестерон при пероральному введенні та мікронізований прогестерон при інтравагінальному застосуванні мають високу ефективність у підтриманні лютеїнової фази менструального циклу. В обох досліджуваних групах отримані подібні показники щодо кількості вагітностей, імплантованих ембріонів та відсотка втрат вагітностей з деякою перевагою при застосуванні дидрогестерону, однак із відсутністю статистично вірогідної різниці як у циклах донатції ооцитів, так і у лікувальних циклах контрольованої стимуляції яєчників і при кріоперенесенні.

**Заключення.** Ретропрогестерон дидрогестерон має достатньо високу ефективність у рамках використання його для підтримання лютеїнової фази менструального циклу у програмах ДРТ, зокрема у жінок з низькою оваріальною відповіддю на стимуляцію яєчників, а фармакокінетичні властивості дозволяють вживати його перорально, що забезпечує більш зручну та прийнятну форму лікування.

**Ключові слова:** підтримання лютеїнової фази менструального циклу, екстракорпоральне запліднення, дидрогестерон.

Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), такі, як запліднення *in vitro* (ЕКЗ) та інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів (ICSI), використовуються все більше і більше як в Україні, так і в усьому світі для лікування безплідності. Незважаючи на постійне покращання технології та удосконалення роботи ДРТ-центрів, народження дитини відбувається менш ніж у третині випадків. Ці дані свідчать, що невдача імплантації є важливим фактором, який обмежує результати ДРТ [4, 13].

Традиційно підтримання лютеїнової фази менструального циклу (МЦ) здійснюють з протоколами стимуляції яєчників у програмі запліднення *in vitro* (ЕКЗ), коли застосовують агоністи або антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ). Адже відомо, що вони пригнічують функцію жовтого тіла та вироблення прогестерону. Результати аналізу даних досліджень продемонстрували, що використання прогестагенів під час проведення ДРТ було пов'язано з підвищенням частоти живонароджуваності [1, 12, 17].

Прогестини діють на ендометрій, що трансформується та готується до імплантації ембріона. Цей процес починається у проліферативній фазі (від менструації до овуляції) і продовжується під час лютеїнової фази (від овуляції до менструації). Лютеїнова фаза починається з дня підвищення рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ), що викликає овуляцію. Лютеїнова фаза закінчується на початку наступної менструації і зазвичай триває від 12 до 16 днів. Під час лютеїнової фази жовте тіло зазнає морфологічних та біохімічних змін, відомих як «лютеїнізація». Під впливом ЛГ специфічні клітини, які називаються клітинами гранульози, виробляють прогестерон. Це, у свою чергу, стимулює секреторну трансформацію ендометрія, готуючи його до імплантації за рахунок потовщення та збільшення васкуляризації для полегшення імплантації. Імплантація відбувається через шість днів після запліднення у природних циклах [6]. Після імплантації трофобластична тканина плаценти виділяє хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), який діє на яєчник. ХГЛ підтримує і стимулює жовте тіло, що виробляє естрадіол та прогестерон. Це важливо для підтримання вагітності до моменту, поки плацента не почне самостійно виробляти згадані вище гормони (приблизно після семи тижнів з моменту останньої менструації) [1, 3, 9, 11].

Більше 50 років морфологічне датування ендометрія людини (визначення відповідності структури дню циклу) базувалось на критеріях Нойеса (наявність вакуолей, секретії залоз, набряку строми тощо у різні дні менструального циклу). Біопсію ендометрія було описано як «золотий стандарт» діагностики секреторної трансформації ендометрія. Дослідження спірається в основному на мікроскопічні дані. Описано численні морфологічні, біохімічні, імуногістохімічні фактори, що можуть впливати на імплантацію (піноподії, цитокіни, експресія рецепторів до стероїдів, протеїни, фактори росту, НК тощо). У подвійних сліпих рандомізованих дослідженнях було встановлено, що у 25% здорових фертильних жінок без гормональних порушень виявлено пізню лютеїнову трансформацію ендометрія; велику варіабельність між циклами, велику варіабельність залежно від гістолога (лікаря). Було виявлено дуже велику варіабельність між циклами та між різними патологоанатомами (діагнози не співпадали майже у 60% випадків). Було зроблено висновки, що гістологічне обстеження ендометрія (відповідність фазі циклу) не дозволяє оцінити фертильність. Переважна більшість досліджень, що стосуються підтримання ІІ фази та обґрунтування переваги тих чи інших лікарських форм, базувалась на даних гістологічних досліджень [5,7].

У зв'язку з переглядом значення гістологічного дослідження у діагностиці адекватності лютеїнової трансформації ендометрія питання необхідності підтримання ІІ фази МЦ отримує нове обґрунтування. У свою чергу, різноманітність існуючих препаратів, схем та режимів дозування зумовлює необхідність детального наукового вивчення цього питання та, можливо, перегляду традиційних підходів та схем [8, 11, 15].

У протоколах ЕКЗ прогестерон можна вводити перорально, вагінально, ректально, підшкірно або внутрішньом'язово.

Треба зазначити, що вагінальний шлях введення прогестинів є переважним у більшості центрів ЕКО в усьому світі (Vaisbuch et al., 2012). Однак рекомендації стосовно переваги у застосуванні вагінальних форм прогестинів у протоколах ЕКЗ знову ж переважно ґрунтувались на гістологічних дослідженнях ендометрія. Крім того, вагінальний шлях введення прогестерону може спричинити подразнення, дискомфорт і кровотечі. Щоденне внутрішньом'язове введення прогестинів може призвести до болю у місці ін'єкції, виникненню абсцесу, а пероральне застосування прогестерону асоціюється з низькою біодоступністю та побічними ефектами, такими, як сонливість. Тому існує постійна потреба в ефективному, добре переносимому і безпечному варіанті підтримання лютеїнової фази, яке також може допомогти підвищити рівень задоволеності пацієнтів, зручність і відповідність [1, 16].

На сьогодні широкоживаним пероральним ретропрогестероном, що застосовують для лікування загрози викидня і безплідності внаслідок недостатності лютеїнової фази МЦ, є дидрогестерон. Відомо, що дидрогестерон не має спорідненості з андрогенними, естрогенними, глюкокортикоїдними або мінералокортикоїдними рецепторами [9, 11]. Він вважається безпечним і виявляє добру переносимість під час вагітності, як для матері, так і дитини [14]. Крім того, дані про випробування для підтримання лютеїнової фази МЦ при проведенні ДРТ свідчать, що пероральний дидрогестерон є настільки ж ефективним, як мікронізований вагінальний прогестерон, але має більш високий рівень задоволеності пацієнта [15, 16].

Не менш актуально сьогодні постає проблема подолання безплідності у так званих поганих відповідачів на контрольовану стимуляцію яєчників у зв'язку як з підвищенням середнього віку жінок, які планують вагітність, так і з погіршенням репродуктивного потенціалу у результаті збільшення питомої ваги соматичних захворювань, патології органів малого таза, що потребують оперативного втручання. Це впливає на оваріальний резерв та значно знижує фертильність. Отже, розроблення оптимальних схем контрольованої стимуляції яєчників у жінок зі зниженою оваріальною відповіддю у лікуванні безплідності з відповідним підтриманням лютеїнової фази МЦ для успішної імплантації ембріона та пролонгування вагітності як у лікувальному циклі, так і в кріоциклі є проблемою сучасної репродуктології, що потребує вивчення.

**Мета дослідження:** порівняльна характеристика застосування пероральної форми прогестерону – дидрогестерону та вагінальної форми мікронізованого прогестерону у підтриманні лютеїнової фази МЦ у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників з дослідженням їхньої ефективності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

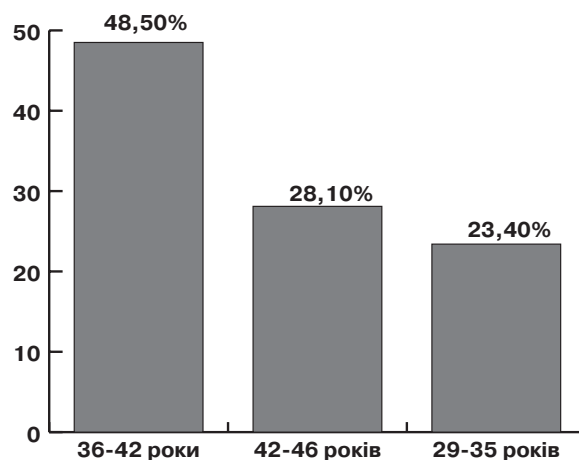
Для досягнення поставленої мети було проведено обстеження 278 жінок з безплідністю зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників при проведенні програм ДРТ.

Критеріями включення жінок у дослідження була наявність мінімум двох з наступних факторів низької оваріальної відповіді:

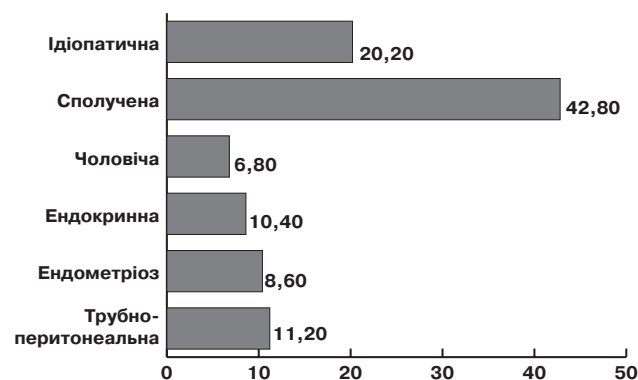
- попередній епізод поганої відповіді при проведенні програми ДРТ (менше 3 ооцитів) зі стандартною дозою гонадотропінів;
- аномальний резерв яєчників з кількістю антральних фолікулів менше 5–7 або рівнем антимюллерова гормону (АМГ) менше 0,5–1,2 нг/мл;
- жінки старшої вікової групи або з іншими факторами ризику поганої оваріальної відповіді (операції на яєчниках, хіміотерапія, променева терапія, аутоімунні фактори).

У дослідження не були включені жінки з:

- аномальним каріотипом;
- гострими запальними захворюваннями будь-якої локалізації на початок лікувальної програми ДРТ;



Мал. 1. Розподіл жінок за віком (n=278), %



Мал. 2. Структура причин безплідності в обстежених жінок (n=278), %

- вродженими вадами розвитку або набутими деформаціями порожнини матки, за яких неможлива імплантація ембріона (ів) та виношування вагітності;
- доброякісними пухлинами матки, що деформують порожнину матки та(або) вимагають оперативного лікування;
- злоякісними новоутвореннями будь-якої локалізації.

Схему контрольованої стимуляції яєчників вибирали залежно від прогнозування їхньої відповіді, зважаючи на вік пацієнтки, оваріальний резерв, який визначали за допомогою оцінювання сонографічних та ендокринних показників на 2-й або 3-й день спонтанного МЦ до початку проведення програми. Визначення рівня АМГ проводили методом твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) з тест-системами Beckman Coulter (США). Ультразвукове сканування виконували на апаратах PHILIPS ATL-HDI 4000, PHILIPS HD 11-XE. Ехографічно оцінювали топографію, розміри, контури, ехоструктуру матки та її придатків з визначенням об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів, товщини та структури ендометрія. Ехографію під час первинного обстеження проводили у ранню фолікулярну фазу МЦ, у процесі подальшого спостереження – за показаннями. Під час стимуляції суперовуляції проводили ультразвуковий моніторинг для динамічного оцінювання зростання та дозрівання фолікулів у яєчниках (функціонально зрілий фолікул розмірами 18–20 мм), приросту ендометрія. Ультразвукову діагностику вагітності виконували на 21-й день після перенесення ембріона з контролем серцебиття у терміні 4–5 тиж.

Усі пацієнтки були рандомізовані на групи залежно від використання того чи іншого прогестерону для підтримання



Рівень АМГ в обстежуваних жінок, n=278

Показник АМГ	Абс. число	%
1,1–2,5 нг/мл	76	27,3
0,5–1,1 нг/мл	128	46,0
< 0,4 нг/мл	74	26,7

Таблиця 2

Рівень АМГ відповідно до віку обстежуваних жінок, абс. число (%)

Показник АМГ	29–35 років, n=65	36–41 рік, n=135	42–46 років, n=78
1,1–2,5 нг/мл	36 (12,9)	36 (12,9)	4 (1,4)
0,5–1,1 нг/мл	28 (10,1)	84 (30,2)	16 (5,7)
< 0,4 нг/мл	1 (0,4)	15 (5,4)	58 (20,8)

Таблиця 3

Кількість антральних фолікулів в обстежуваних жінок залежно від віку, n=278

Показник	29–35 років, n=65	36–41 рік, n=135	42–46 років, n=78
КАФ	6,5±2,5	4,5±2,3	1,5±1,2

Таблиця 4

Кількість антральних фолікулів відповідно до віку обстежуваних жінок, абс. число (%)

Показник КАФ	29–35 років, n=65	36–41 рік, n=135	42–46 років, n=78
Більше 5	34 (12,2)	39 (14,0)	3 (1,1)
Менше 5	31 (11,1)	96 (34,5)	77 (27,6)

лютеїнової фази МЦ як у лікувальному, так і в кріодиклі та у циклі донації ооцитів. Так, в основну групу увійшли 148 пацієнок, яким для підтримання лютеїнової фази МЦ було призначено ретропрогестерон – дидрогестерон 30 мг на добу перорально; у групу порівняння увійшли 130 пацієнок, які у II фазу МЦ отримували вагінальний мікронізований прогестерон у дозі 600 мг на добу.

Сполучення ретропрогестерону є оптичними ізомерами прогестерону та не мають у своїй молекулі інших молекулярних груп. У ретропрогестероні дидрогестероні, що найбільш часто використовують, метильна група у позиції 10 розміщена у позиції  $\alpha$  (у прогестероні – у позиції  $\beta$ ), водень при вуглеці 9 знаходиться у позиції  $\beta$ , крім того, між вуглецьми 6 та 7 є подвійний зв'язок. Зміни конфігурації молекули є причиною того, що дидрогестерон легко абсорбується у разі перорального введення, зумовлює в ендометрії повне секреторне перетворення та має високу здатність підтримувати вагітність. Дидрогестерон є безпечним лікувальним препаратом, позаяк його гестагенний ефект не супроводжується ні андрогенною, ні антиандрогенною дією та не впливає на процес диференціювання статі.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнок, що лікувалися з приводу безплідності, становив 38,6±3,9 року, а саме – віком 29–35 років було 65 (23,4%) жінок, 36–42 роки – 135 (48,5%) та понад 42 роки – 78 (28,1%) пацієнок (мал. 1).

Аналізуючи причини безплідності, встановлено, що у найбільшій кількості пацієнок був трубно-перитонеальний фактор безплідності – 31 (11,2%), у 24 (8,6%) пацієнок – ендокринний фактор безплідності, у 29 (10,4%) – різні форми генітального ендометріозу, у 19 (6,8%) – чоловічий фактор безплідності. У 119 (42,8%) пацієнок фіксували декілька факторів порушення репродуктивної функції. Більш того, відсутність явних причин для безплідності, так звана ідіопатична безплідність, було зареєстровано у 56 (20,2%) випадках (мал. 2).

Щодо визначення оваріального резерву за концентрацією АМГ та кількістю антральних фолікулів, то за даними ультразвукового обстеження у 76 (27,3%) пацієнок спостерігався нормальний рівень АМГ, а саме – середній показник 1,9±0,49 нг/мл; знижений рівень АМГ фіксували у 128 (46,0%) пацієнок – середній показник 0,9±0,18 нг/мл, та у 74 (26,7%) пацієнок з безплідністю діагностували виснаження яєчників із середнім показником АМГ 0,2±0,16 нг/мл (табл. 1).

При цьому більша кількість пацієнок з виснаженням яєчників припадала на вікову групу від 42 до 46 років, а саме – у 58 (20,8%) випадках у пацієнок даної вікової групи виявлено виснаження яєчників, у 16 (5,7%) випадках – знижений оваріальний резерв та у 4 (1,4%) – рівень АМГ був на нижній межі норми. У групі жінок віком 36–41 рік у 84 (30,2%) випадках діагностований знижений показник АМГ, у 15 (5,4%) – виснаження яєчників та у 36 (12,9%) – нормальний рівень АМГ. У групі жінок більш молодшого віку у 36 (12,9%) пацієнок спостерігалися нормальні показники АМГ та у 28 (10,1%) – знижені (табл. 2).

Щодо антральних фолікулів, то їхня кількість корелювала з показником АМГ та з віком пацієнок. Отже, у жінок віком 29–35 років середня кількість антральних фолікулів (КАФ) становила 6,5±2,5, причому більше 5 фіксували у 34 (12,2%) пацієнок; у жінок віком 36–41 рік середня кількість фолікулів становила 4,5±2,3 – у 96 (34,5%) пацієнок фіксували менше 5, та у віковій групі 42–46 років середня кількість фолікулів становила 1,5±1,2 – у 77 (27,6%) випадках (табл. 3, 4).

Отже, у результаті проведеного дослідження у 74 (26,6%) жінок діагностовано вкрай низький оваріальний резерв як за анамнестичними даними, так і за основними його маркерами – рівнем АМГ та кількістю антральних фолікулів. У цих жінок виявлено порушення МЦ за типом скорочення або олігоменореї, з рівнем АМГ менше 0,4 нг/мл та кількістю антральних фолікулів 0,9±0,8. Причому 58 (20,8%) пацієнок були зі старшої вікової групи та 16 (5,8%) – віком до 42 років. Дану категорію жінок вважали як неперспективну для отримання власного ооцита у програмі ЕКЗ, що було пояснено пацієнткам та за-

Ефективність циклів ДРТ у жінок досліджуваних груп залежно від використання форми прогестерону, абс. число (%)

Показник	Основна група, n=148	Група порівняння, n=130
Вагітність на цикл	28 (18,9)*	23 (17,6)
Вагітність на перенесення	30 (20,2)*	25 (19,2)
Частота імплантації	21 (14,1)*	18 (13,8)
Частота викиднів	18 (12,1)*	17 (13,1)

Примітка: \* – щодо групи порівняння (p>0,05).

пропоновано досягнення вагітності з використанням ооцитів донора. Крім того, до програми донорства ооцитів було залучено 16 жінок віком понад 42 роки зі зниженим оваріальним резервом у зв'язку з відсутністю адекватного росту фолікулів під час проведення циклу контрольованої стимуляції яєчників.

Жінкам з нормальним оваріальним резервом та факторами прогнозування низької оваріальної відповіді на контрольовану стимуляцію та пацієнткам зі зниженим оваріальним резервом віком до 42 років (загальна кількість – 188 жінок) були проведені індивідуально розроблені цикли контрольованої стимуляції яєчників. При цьому кількість отриманих ооцитів становила  $5,8 \pm 3,2$ , кількість ембріонів –  $3,8 \pm 0,8$ , з них кількість ембріонів класу А –  $2,1 \pm 0,9$ .

У випадку неадекватної функціональної активності репродуктивної системи за даними гормонального дослідження (концентрація прогестерону на момент введення тригера фінального дозрівання ооцитів  $>1,5$  нг/мл) у зв'язку з формуванням неповноцінного ендометрія, що знижує його імплантаційні властивості, 112 пацієнткам виконували перенесення ембріона у криоциклі та 76 жінкам, рівень прогестерону у яких на момент введення тригера становив менше  $1,5$  нг/мл, перенесення проводили у даному лікувальному циклі.

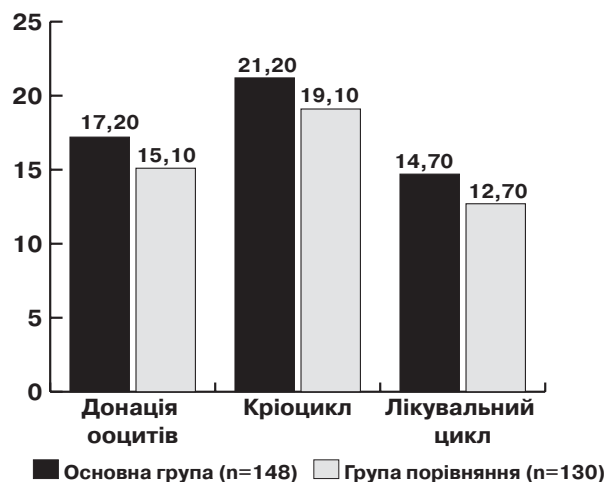
В основній групі для дослідження ефективності різних режимів підтримання лютетінової фази 48 (17,2%) пацієнткам було проведено цикл донації ооцитів, 59 (21,2%) пацієнткам – з перенесенням ембріонів у криоциклі та 41 (14,7%) – перенесення у лікувальному циклі контрольованої стимуляції яєчників. Щодо групи порівняння, то 42 (15,1%) пацієнткам було проведено цикл донації ооцитів, 53 (19,1%) – виконано криоперенесення та 35 (12,7%) – перенесення у лікувальному циклі (мал. 3).

Отже, у жінок досліджуваних груп не було статистичних відмінностей щодо віку, причини безплідності, структури проведення циклів контрольованої стимуляції овуляції та перенесення ембріонів, що дає можливість дослідити ефективність використання різних форм прогестерону для підтримання лютетінової фази МЦ.

Отже, пацієнткам з донацією ооцитів та в криоциклі перенесення ембріонів основної групи з метою прегравідарної підготовки ендометрія призначали перорально ретропрогестерон – дидрогестерон у дозі 10 мг 3 рази на добу на тлі створення І фази МЦ за допомогою натуральних естрогенів з моменту досягнення товщини ендометрія 8 мм. Жінкам з перенесенням ембріонів у циклі контрольованої стимуляції яєчників дидрогестерон у вище зазначеній дозі призначали з моменту пункції фолікулів. Пацієнткам групи порівняння аналогічно призначали мікронізований прогестерон інтравагінально у дозі 600 мг на добу.

Так, у табл. 5 представлені дані щодо кількості отриманих ооцитів та ембріонів, а також частоти настання вагітності на цикл, вагітності на перенесення, частоти імплантації та викиднів залежно від використання різних форм прогестерону для підтримання лютетінової фази МЦ.

Отже, статистично вірогідних відмінностей між основною групою та групою порівняння не виявлено. Вищі, хоч і не статистично значущі, результати на користь основної групи проти групи порівняння відзначено за частотою настання вагітності на цикл (відповідно 18,9% та 17,6%), частотою настання вагітності на перенесення (20,2% та 19,2% відповідно) і частотою імплан-



Мал. 3. Розподіл жінок досліджуваних груп за циклом перенесення ембріонів (p>0,05)

тації (відповідно 14,1% та 13,8%). Також частота викиднів була подібною між пацієнтками, які отримували дидрогестерон для підтримання лютетінової фази МЦ, та тими, хто отримував мікронізований прогестерон (12,1% та 13,1% відповідно).

### ВИСНОВКИ

Отже, дослідження багатьох авторів свідчать про те, що у циклах контрольованої стимуляції яєчників, зокрема програмах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), виявлено дефіцит прогестерону. Недостатня секреція ендогенного прогестерону знижує вірогідність імплантації, а також стає причиною більш частоті втрати вагітності на ранніх термінах. Саме з цієї причини поповнення дефіциту прогестерону є умовою ефективного лікування безплідності як методом ЕКЗ–ПЕ, так і крио–ПЕ та донації ооцитів.

На сьогодні частіше за все з цією метою використовують вагінальне введення мікронізованого прогестерону, ефективність якого доведена багатьма дослідженнями. Іншою групою прогестагенів, які все більше рекомендують для підтримання лютетінової фази МЦ у пацієнток, які проходять лікування безплідності за допомогою програм ДРТ, є ретропрогестерони, зокрема дидрогестерон.

Результати проведеного дослідження свідчать про те, що ефективність дидрогестерону при пероральному введенні та мікронізованого прогестерону при інтравагінальному застосуванні не має статистично вірогідної різниці. В обох досліджуваних групах отримані подібні показники щодо кількості вагітностей, а також імплантованих ембріонів. Відсоток ранніх втрат вагітностей в обох групах пацієнток статистично вірогідно не відрізнявся.

Отже, пероральна форма ретропрогестерону – дидрогестерону має достатньо високу ефективність у рамках використання для підтримання лютетінової фази МЦ у програмах ДРТ, зокрема у жінок з низькою оваріальною відповіддю на стимуляцію яєчників, а фармакокінетичні властивості дозволяють вживати його перорально, що забезпечує більш зручну та прийнятну форму лікування.

**Опыт применения дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы у женщин со сниженным ответом на стимуляцию яичников**  
**Г.В. Стрелко**

**Цель исследования:** сравнительная характеристика применения пероральной формы прогестерона – дидрогестерона и вагинальной формы микронизированного прогестерона в поддержке лютеиновой фазы менструального цикла у женщин со сниженным овариальным ответом на стимуляцию яичников с исследованием их эффективности.

**Материалы и методы.** Проведено исследование эффективности использования перорального ретропрогестерона – дидрогестерона для поддержки лютеиновой фазы менструального цикла у женщин с низким овариальным ответом на контролирурованную стимуляцию яичников в сравнении с вагинальной формой микронизированного прогестерона по количеству имплантаций, наступивших беременностей и ранних репродуктивных потерь.

**Результаты.** Доказано, что дидрогестерон при пероральном введении и микронизированный прогестерон при интравагинальном использовании имеют высокую эффективность в поддержке лютеиновой фазы цикла. В обеих исследуемых группах получены схожие показатели количества полученных беременностей, имплантированных эмбрионов и процента ранних репродуктивных потерь с некоторым преимуществом при использовании дидрогестерона, однако без статистически значимой разницы, как в цикле донации ооцитов, так и в лечебном цикле контролируемой стимуляции яичников и в цикле криопреноса.

**Заключение.** Ретропрогестерон дидрогестерон имеет достаточно высокую эффективность в рамках использования его для поддержки лютеиновой фазы менструального цикла в программах ВРТ, в частности, у женщин с низким овариальным ответом на контролируемую стимуляцию яичников, а фармакокинетические свойства позволяют использовать его перорально, что обеспечивает более удобную и приемлемую форму лечения.

**Ключевые слова:** поддержка лютеиновой фазы, экстракорпоральное оплодотворение, дидрогестерон.

**Experience of dydrogesterone use for lutein phase support in women with poor response on controlled ovarian stimulation protocols**  
**G.V. Strelko**

**The objective:** comparative characteristics of the use of oral progesterone – dydrogesterone and vaginal form of micronized progesterone in maintaining the luteal phase of the menstrual cycle in women with a reduced response to stimulation of the ovaries with the study of their effectiveness.

**Materials and methods.** The study of the effectiveness of oral retroprogesterone – dydrogesterone used as luteal phase support in IVF cycles in poor responders women compared with the use of vaginal form of micronized progesterone by the rate of implantation frequency, pregnancies and early reproductive losses.

**Results.** It has been shown that dydrogesterone (oral administration) and micronized progesterone (intravaginal application) have high efficacy in maintaining the luteal phase of the cycle. In both groups in our study, similar results were obtained with respect to the number of pregnancies, implanted embryos, and the percentage of pregnancy loss with some benefit in the use of dydrogesterone, but with no statistically significant difference in oocyte donation cycles and in controlled ovarian stimulation cycles and cryopreservation.

**Conclusion.** Retroprogesterone-dydrogesterone has a high efficacy in its use to support the luteal phase of the cycle in ART programs, particularly for women with poor ovarian response to stimulation, and its pharmacokinetic properties allow it to be taken orally, providing a more convenient and acceptable form of treatment.

**Key words:** luteal phase support, in vitro fertilization, dydrogesterone.

**Сведения об авторе**

Стрелко Галина Владимировна – Медицинский центр «Родинне джерело», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2-Б; тел.: (044) 500-96-47(48), (050) 547-66-65. E-mail: gstrelko@gmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Baker VL, Jones CA, Doody K, Foulk R, Yee B, Adamson GD, Cometti B, DeVane G, Hubert G, Trevisan S et al. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2014;29:2212–2220.
- Barbosa MW, Silva LR, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Dydrogesterone versus progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;48:161–170.
- Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, Chatterjee R, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:416–420.
- Chambers GM, Hoang VP, Zhu R, Illingworth PJ. A reduction in public funding for fertility treatment – an econometric analysis of access to treatment and savings to government. *BMC Health Serv Res* 2012;12:142.
- Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van EP, Priest K, Scott H, Haan EA, Chan A. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012;366:1803–1813.
- Doody KJ, Schnell VL, Foulk RA, Miller CE, Kolb BA, Blake EJ, Yankov VI. Endometrin for luteal phase support in a randomized, controlled, openlabel, prospective in-vitro fertilization trial using a combination of Menopur and Bravelle for controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2009;91:1012–1017.
- Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Adamson GD. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod* 2016;31:1588–1609.
- Fatemi HM, Bourgain C, Donoso P, Blockeel C, Papanikolaou EG, Popovic-Todorovic B, Devroey P. Effect of oral administration of dydrogesterone versus vaginal administration of natural micronized progesterone on the secretory transformation of endometrium and luteal endocrine profile in patients with premature ovarian failure: a proof of concept. *Hum Reprod* 2007;22:1260–1263.
- Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of oral dydrogesterone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertil Steril* 2011;95:1961–1965.
- Kupfermink MJ, Lessing JB, Amit A, Yovel I, David MP, Peyser MR. A prospective randomized trial of human chorionic gonadotropin or dydrogesterone support following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990;5:271–273.
- Lockwood G, Griesinger G, Cometti B. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study. *Fertil Steril* 2014;101:112–119.
- Ludwig M, Schwartz P, Babahan B, Katalinic A, Weiss JM, Felberbaum R, Al-Hasani S, Diedrich K. Luteal phase support using either Crinone 8% or Utrogest: results of a prospective, randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;103:48–52.
- Mirza FG, Patki A, Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32:97–106.
- Palomba S, Santagni S, La Sala GB. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *J Ovarian Res* 2015;8:77.
- Queisser-Luft A. Dydrogesterone use during pregnancy: overview of birth defects reported since 1977. *Early Hum Dev* 2009;85:375–377.
- Saharkhiz N, Zamaniyan M, Salehpour S, Zadehmodarres S, Hoseini S, Cheraghchi L, Seif S, Baheiraei N. A comparative study of dydrogesterone and micronized progesterone for luteal phase support during in vitro fertilization (IVF) cycles. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:213–217.
- Salehpour S, Tamimi M, Saharkhiz N. Comparison of oral dydrogesterone with suppository vaginal progesterone for luteal-phase support in in vitro fertilization (IVF): a randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2013;11:913–918.
- Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vivo and on the human endometrium. *Maturitas* 2009;65:S3–S11.

Статья поступила в редакцию 04.02.2018

# Особенности клинической характеристики девочек-подростков с тиреоидной патологией та нарушениями менструальной функции

С.М. Шулятицька

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України

**Мета дослідження:** вивчення впливу різної тиреоїдної патології на менструальну функцію дівчат-подростків.

**Матеріали та методи.** Для вирішення поставленої мети було проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 81 пацієнтки віком від 14 до 17 років з різною патологією щитоподібної залози (основна група), а також 20 дівчат-подростків аналогічного віку, у яких була відсутня гінекологічна та соматична патологія (група контролю). Під час уточнення характеру менструальної функції обстежуваних дівчаток виявлено, що порушення менструального циклу спостерігалось у 53 дівчат з патологією щитоподібної залози, які увійшли до I основної групи спостереження, тоді як у 28 підлітків з патологією щитоподібної залози порушень менструального циклу не виявлено, і вони увійшли до II основної групи спостереження.

**Результати.** Під час порівняльного аналізу спостережуваних груп підлітків з тиреоїдною патологією залежно від наявності у них порушення менструального циклу було відзначено суттєві відмінності. Анамнез хворих з патологією щитоподібної залози і порушенням менструального циклу відрізнявся від такого у дівчаток з тиреоїдною патологією та відсутністю порушень менструального циклу за частотою вагітностей у матерів, ускладнених загрозою переривання вагітності; за наявністю у перинатальному анамнезі дистресу плода і асфіксії під час пологів, а також за наявністю у родинному анамнезі патології щитоподібної залози, зокрема еутиреоїдного і дифузного токсичного зоба. Відмінність за структурою патології щитоподібної залози в аналізованих групах дівчаток полягала в основному у високій частоті зустрічальності субклінічного гіпотиреозу при порушенні менструального циклу. В обох порівнюваних групах питому вагу у структурі тиреоїдної патології становив дифузний нетоксичний зоб. У дівчаток з нормальним менструальним циклом друге місце за частотою зустрічальності тиреоїдної патології посідав автоімунний тиреоїдит.

**Заключення.** Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

**Ключові слова:** тиреоїдна патологія, порушення менструальної функції, клінічна характеристика.

Збереження репродуктивного потенціалу дівчаток-подростків, тобто можливість реалізації дітородної функції у фертильному віці, входить до числа найважливіших медико-соціальних проблем у всіх розвинених країнах світу [1–3].

Результати наукових досліджень і дані офіційної статистики свідчать про незадовільний стан репродуктивного здоров'я жінок, зокрема пацієнток підліткового віку [4–5].

У підлітковий період у дівчат відбувається складний процес становлення репродуктивної системи, завершується дозрівання гіпоталамічних структур, встановлюється стабільний ритм секретії гонадотропних гормонів. Фізіологічний перебіг періоду статевого дозрівання значною мірою ви-

значає надалі здібність дівчат до запліднення, виношування вагітності, пологів і грудного вигодовування. Захворювання репродуктивної системи підлітків, їхня хронізація погіршують прогноз відносно повноцінного становлення генеративної функції.

У регуляцію менструальної функції серйозний внесок здійснює тиреоїдна система, тому захворювання щитоподібної залози призводять до зміни гормонального гомеостазу організму, у тому числі і до порушення гормональної регуляції репродуктивної системи [6–7].

Є лише поодинокі дослідження з визначення взаємозв'язку між патологією щитоподібної залози і порушенням менструальної функції у дівчаток-подростків. Проте залишаються до кінця не вивченими питання про вплив на репродуктивну систему дівчинки різних форм захворювань щитоподібної залози.

**Мета дослідження:** вивчення впливу різної тиреоїдної патології на менструальну функцію дівчат-подростків.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 81 пацієнтки віком від 14 до 17 років з різною патологією щитоподібної залози (основна група), а також 20 дівчат-подростків аналогічного віку, в яких була відсутня гінекологічна та соматична патологія (група контролю). Під час уточнення характеру менструальної функції обстежуваних дівчаток виявлено, що порушення менструального циклу діагностоване у 53 дівчат з патологією щитоподібної залози, які увійшли до I основної групи спостереження, тоді як у 28 підлітків з патологією щитоподібної залози порушень менструального циклу не виявлено, і вони увійшли до II основної групи спостереження.

Для уточнення даних анамнезу і виявлення хронічної патології різних органів і систем у всіх дівчаток-подростків разом з їхніми батьками були детально проведені індивідуальне опитування із заповненням спеціально розроблених анкет, аналіз амбулаторних карт. Окрім звичайного переліку запитань уточнювали особливості перебігу вагітності і пологів матерів обстежуваних дівчаток, перенесені захворювання у різні періоди дитинства, а також наявність супутньої патології. Змістовно вивчено родинний анамнез щодо ендокринної патології.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених дівчаток-подростків становив  $15,4 \pm 1,2$  року.

Отримані дані свідчать, що 74,3% обстежених дівчаток основної групи мали обтяжений родинний анамнез щодо ендокринної патології. Найчастішою патологією серед ендокринних захворювань у пробандів обстежених дівчат була тиреоїдна патологія (45,5%). Даний факт може свідчити про певну роль спадкових чинників у формуванні патології щитоподібної залози.



Під час неврологічного обстеження, що містило дослідження функціонального стану нервової системи (ритмокардіографія, електроенцефалографія, реєнцефалографія, УЗ-доплерографія магістральних артерій голови і шиї), у 48,5% дівчаток були виявлені нейровегетативні дисфункції.

Як видно з отриманих результатів, більшість дівчаток мали гармонійний фізичний розвиток (81,7%), причому переважали дівчатка з мезосоматотипом (65,8%). Дисгармонічний фізичний розвиток мали 18,3% дівчат, при цьому частіше дисгармонія була зумовлена збільшенням маси тіла (9,4%).

Рівень статевого розвитку у 88,6% дівчат у цілому відповідав віку, випередження виявлене у 2%, а відставання – у 9,4% обстежених дівчаток-підлітків.

Під час аналізу темпів статевого розвитку обстежуваних дівчаток встановлено, що середні темпи статевого розвитку фіксували у 87,6% пацієнток, прискорені темпи статевого розвитку – у 5,4%, сповільнені – у 7% дівчаток. У 3,4% дівчат діагностували індивідуальні особливості у формі невідповідності ступеня розвитку вторинних статевих ознак: відносно менша вираженість деяких з них, найчастіше – ступінь оволодіння у пахвових ділянках і на лобку за відповідності останніх середньовіковим нормативам. Здебільшого такі особливості були зареєстровані у дівчат, що досягли IV ступеня статевого розвитку за Tanner. Середній вік настання менархе в обстежуваних пацієнток становив  $12,8 \pm 0,07$  року.

Серед обстежених дівчаток-підлітків сексуальний досвід мали 21,3%. Із засобів контрацепції підлітки використовували лише бар'єрний метод.

Після проведених клінічного, гормонального і ультразвукового досліджень у 81 дівчинки з патологією щитоподібної залози виявлено: дифузний нетоксичний зоб, аутоімунний тиреоїдит, субклінічний гіпотиреоз і гіпотиреоз.

Порівняльні відомості за порядковим номером пологів матерів обстежених дівчаток свідчать, що відмінностей за порядковим номером вагітностей матерів обстежуваних дівчаток з патологією щитоподібної залози залежно від наявності у них порушень менструальної функції виявлено не було. Проте порівняно із групою контролю зафіксовано, що від перших пологів народилося більше дівчаток з патологією щитоподібної залози, у яких був нормальний менструальний цикл.

У матерів дівчаток з патологією щитоподібної залози, незалежно від наявності у них порушень менструальної функції, частіше виявляли анемію вагітних, загрозу переривання вагітності і преєклампсію вагітних порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Під час порівняльного аналізу у групах спостереження встановлено, що достовірно частіше у матерів хворих I групи діагностували загрозу переривання вагітності (44,3%) порівняно з II групою спостереження (19,6%).

Під час аналізу результату вагітності у матерів спостережуваних дівчаток залежно від наявності у них порушення менструального циклу достовірних відмінностей виявлено не було. Проте під час проведення порівняльного аналізу щодо даного параметра з контрольною групою передчасні пологи з однаковою частотою фіксували у матерів дівчаток з патологією щитоподібної залози незалежно від наявності у них порушення менструальної функції.

При оцінюванні перинатального анамнезу встановлено, що дистрес плода під час пологів і захворювання у ранній неонатальний період при народженні обстежуваних дівчаток частіше діагностували у хворих з патологією щитоподібної залози незалежно від наявності порушень менструальної функції порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). Під час аналізу перинатального анамнезу в основних групах спостереження привертало увагу, що у пацієнток з патологією щитоподібної залози у поєднанні з порушеннями менструальної функції з великою частотою виявляли дистрес плода і асфіксію під час пологів.

Під час аналізу генеалогічного анамнезу дівчаток з тиреоїдною патологією було проведено оцінювання ендокринної патології і її структури у найближчих родичів.

При проведенні порівняльного аналізу родинного анамнезу з ендокринної патології в обстежених підлітків виявлений факт найбільш частого обтяження його у групі дівчат, що мали поєднання патології щитоподібної залози і порушення менструальної функції. Спостерігалася відмінність у структурі тиреоїдної патології у найближчих родичів обстежених пацієнток.

Цікавим виявився факт переважання у родичів I групи хворих дифузного пошкодження щитоподібної залози, зокрема еутиреоїдного зоба і дифузного токсичного зоба, тоді як обтяженого родинного анамнезу з аутоімунного тиреоїдиту і гіпотиреозу порівнювані групи відмінностей не мали.

Слід також відзначити, що порівняно з контролем у сімейному анамнезі дівчат, що увійшли до цієї групи, не було посилення на таку патологію, як цукровий діабет 2-го типу, тоді як у пробандів дівчаток обох порівнюваних груп з тиреоїдною патологією з однаковою частотою виявляли обтяженість сімейного анамнезу з патології вуглеводного обміну. Отримані дані щодо обтяження родинного анамнезу у дівчаток з тиреоїдною патологією, зокрема стосовно зоба і цукрового діабету, співпадають з наявними у літературі відомостями [1, 5].

Був проаналізований характер перенесених захворювань дівчаток з патологією щитоподібної залози залежно від наявності у них порушення менструального циклу.

Отримані дані свідчать про високу частоту зустрічальності гострих інфекційних захворювань у дівчаток з тиреоїдною патологією порівняно з групою контролю, зокрема дитячі інфекції (80,8%), часті ГРВІ (41,9%) та ангіни (27,8%).

Під час порівняльного аналізу перенесених захворювань в основних групах спостереження виявлено, що частіше хворіли на ГРВІ, ангіну і гайморит пацієнтки з порушенням менструального циклу. Це положення про високу частоту ураження органів дихання у дівчат з порушенням менструального циклу підтверджується багатьма дослідниками [2, 4]. Під час порівняння частоти зустрічальності інших захворювань у дівчаток I і II групи спостереження достовірних відмінностей не відзначено.

Були вивчені основні антропометричні показники (зріст, маса тіла, обвід грудної клітки) обстежених дівчаток-підлітків залежно від віку. Статистично значущих відмінностей у вікових змінах за показниками зростання у пацієнток, що мають патологію щитоподібної залози, порівняно з контрольною групою отримано не було.

Аналогічні результати отримані і під час порівняння цього показника у хворих з тиреоїдною патологією залежно від наявності у них порушень менструальної функції.

Проведене дослідження свідчить, що статистично достовірних відмінностей за показниками маси тіла в обстежених пацієнток не було виявлено.

Оцінка фізичного розвитку дозволила виділити групи дівчат з гармонійним і дисгармонійним фізичним розвитком і визначити темпи фізичного розвитку у групі підлітків, що розвиваються гармонійно.

Проте привертає увагу те, що для хворих з тиреоїдною патологією незалежно від наявності у них порушень менструальної функції характерна менша кількість підлітків з гармонійним фізичним розвитком за мезосоматотипом і велика – за макросоматотипом порівняно з групою контролю.

Дисгармонійний фізичний розвиток зареєстрований тільки у пацієнток, що мають патологію щитоподібної залози (24,5% і 17,8% відповідно). Частіше дисгармонія була зумовлена збільшенням маси тіла – у 13%, тоді як у 9,8% випадків зафіксовано дефіцит за даним показником. При порівняль-

ному аналізі фізичного розвитку підлітків I і II груп спостереження не було отримано будь-яких статистично значущих відмінностей.

Також було проведено оцінювання рівня статевого розвитку підлітків з патологією щитоподібної залози.

З отриманих даних виходить, що у всіх групах спостереження переважали пацієнтки зі статевим розвитком, відповідним їхньому віку. Проте при проведенні порівняльного аналізу за даним параметром з контрольною групою дівчаток статевий розвиток, відповідний їхньому віку, рідше реєстрували у дівчат з патологією щитоподібної залози у поєднанні з порушенням менструального циклу.

Випередження статевого розвитку зареєстроване лише у підлітків I групи спостереження (3,8%). Відставання статевого розвитку виявляли у дівчат як I, так і II групи спостереження, проте у 2 рази частіше відставання статевого розвитку спостерігалось у дівчаток з порушенням менструальної функції.

Особливу увагу приділяли визначенню терміну появи менархе як часу настання першого етапу зрілості репродуктивної системи.

Так, більш пізню появу менархе реєстрували у хворих з порушенням менструального циклу порівняно з контрольною групою. За наявності у підлітків тиреоїдної патології, що поєднується з порушеннями менструальної функції, вік появи менархе так само відрізнявся у бік збільшення від такого у дівчат групи порівняння, у яких був регулярний менструальний цикл.

Оцінка темпів статевого розвитку у дівчаток з патологією щитоподібної залози залежно від порушення менструального циклу свідчить, що більшість дівчат з патологією щитоподібної залози незалежно від наявності у них порушення менструального циклу мали середні темпи статевого розвитку.

При проведенні порівняльного аналізу за даним параметром з контрольною групою середній темп статевого розвитку рідше фіксували у пацієнток I групи спостереження.

Як сповільнений, так і прискорений темпи статевого розвитку визначені лише у хворих I і II груп спостереження. Достовірно значущих відмінностей за темпами статевого розвитку у дівчат з тиреоїдною патологією залежно від наявності у них порушення менструального циклу отримано не було. У літературі є відомості, що патологія щитоподібної залози може впливати на статевий розвиток дівчинки, і з цього приводу є різні думки [1–7]. Дані дослідження доводять факт впливу патології щитоподібної залози на темпи статевого розвитку, проте сповільнений і прискорений темпи його реєстрували з однаковою частотою.

Слід зазначити, що у 4,3% дівчат із захворюваннями щитоподібної залози спостерігалися індивідуальні особливості у формі невідповідності ступеня розвитку вторинних статевих ознак: відносно менша вираженість деяких з них, частіше – ступінь оволошіння у пахових ділянках і на лобку за відповідності останніх середньовіковим нормативам. Такі особливості здебільшого реєстрували у пацієнток з порушенням менструального циклу, що досягли IV ступеня статевого розвитку за Tanner.

Було встановлено, що у 100% випадків у дівчат з тиреоїдною патологією незалежно від наявності порушення менструального циклу діагностували різні соматичні захворювання, при цьому кількість захворювань на одну пацієнтку становило 3,2. При цьому найбільш обтяжений анамнез з соматичної патології мали дівчата з порушенням менструальної функції. Привертає увагу висока частота зустрічальності нейровегетативних дисфункцій – у 82,1% хворих, а також наявність хронічної патології травного тракту (80,2%) і захворювань опорно-рухового апарату (71,1%), які переважали у групі дівчат з патологією щитоподібної залози у поєднанні з порушеннями менструальної функції.

Ретельно вивчали скарги обстежених дівчат-підлітків. Аналізуючи отримані дані, слід зазначити, що практично всі пацієнтки з тиреоїдною патологією незалежно від наявності у них порушень менструальної функції пред'являли скарги під час первинного звернення до лікаря.

Хворі переважно скаржилися на швидку втомлюваність, ламкість нігтів і волосся, головний біль. Проте головний біль і швидка втомлюваність достовірно частіше непокоїли дівчаток з патологією щитоподібної залози у поєднанні з порушеннями менструальної функції.

Під час об'єктивного обстеження дівчат з тиреоїдною патологією залежно від наявності порушень менструальної функції було відзначено різноманіття клінічних проявів. За даними аналізу клініки захворювання виявлено високу частоту зустрічальності пальпаторного зоба у дівчат I і II груп спостереження (відповідно 92,4% і 94,6%).

Найчастішими клінічними проявами у пацієнток з тиреоїдною патологією були: суха шкіра, гіперкератоз шкіри ліктів і колін, прояви на шкірі у формі фолікуліту, аспеа vulgaris, відбитки зубів на язичку. Рожеві стрії, зміни шкіри у формі фолікуліту достовірно частіше спостерігалися у дівчат I групи порівняно з пацієнтками II групи, що може бути пов'язане з гіпоталамічним синдромом періоду статевого дозрівання. Слід зазначити так само часту наявність галактореї (23,6%) у хворих з тиреоїдною патологією у поєднанні з НМЦ порівняно з дівчатами, у яких був нормальний менструальний цикл (5,4%). Масталгію, мастопатію, гірсутизм і артеріальну гіпертензію діагностували лише у пацієнток з порушенням менструальної функції, тоді як у дівчат з регулярним менструальним циклом такі прояви були відсутні.

Дані аналізу структури тиреоїдної патології засвідчили, що найчастіше виявляли, за нашими матеріалами, у хворих з патологією щитоподібної залози дифузний нетоксичний зоб (58,0%) і субклінічний гіпотиреоз (26,6%). Рідше – автоімунний тиреоїдит і гіпотиреоз. При порівнянні частоти зустрічальності тиреоїдної патології в досліджуваних групах дівчаток виявлено, що у хворих I групи спостереження у структурі тиреоїдної патології частіше діагностували дифузний нетоксичний зоб і субклінічний гіпотиреоз, а у пацієнток II групи спостереження – дифузний нетоксичний зоб і автоімунний тиреоїдит.

## ВИСНОВКИ

Отже, під час порівняльного аналізу спостережуваних груп підлітків з тиреоїдною патологією залежно від наявності у них порушення менструального циклу були відзначені суттєві відмінності. Анамнез хворих з патологією щитоподібної залози і порушенням менструального циклу відрізнявся від такого у дівчаток з тиреоїдною патологією та відсутністю порушень менструального циклу за частотою вагітностей у матерів, ускладнених загрозою переривання вагітності; за наявністю у перинатальному анамнезі дистресу плода і асфіксії під час пологів, а також за наявністю у родинному анамнезі патології щитоподібної залози, зокрема еутиреоїдного і дифузного токсичного зоба. Серед перенесеної патології особливо значущими у групі дівчаток з порушенням менструальної функції були часті респіраторні захворювання, ангіни, гайморит.

Установлено, що більшість дівчат з тиреоїдною патологією незалежно від наявності у них порушень менструальної функції були гармонійно розвинені, і у них зафіксовано середній темп фізичного розвитку і статевий розвиток, відповідний їхньому віку. Проте важливо відзначити, що випередження і часте відставання статевого розвитку було зареєстроване лише у підлітків, що мають порушення менструального циклу. У цих самих підлітків з тиреоїдною патологією і по-

рушениям менструального цикла выявлено більш пізніе настання віку менархе.

Результати аналізу екстрагенітальної патології засвідчили, що у підлітків із захворюваннями щитоподібної залози і порушенням менструальної функції частіше виявляли поєднання хвороби з патологією опорно-рухового апарату, нейровегетативною дисфункцією, хронічним гастритом, хронічним тонзилітом.

Відмінність за структурою патології щитоподібної залози в аналізованих групах дівчаток полягала в основному

**Особенности клинической характеристики девочек-подростков с тиреоидной патологией и нарушениями менструальной функции**  
**С.М. Шулятицкая**

**Цель исследования:** изучение влияния различной тиреоидной патологии на менструальную функцию девочек-подростков.

**Материалы и методы.** Для решения поставленной задачи было проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 81 пациентки в возрасте от 14 до 17 лет с различной патологией щитовидной железы (основная группа), а также 20 девочек-подростков аналогичного возраста, у которых отсутствовала гинекологическая и соматическая патология (группа контроля). При уточнении характера менструальной функции обследуемых девочек выявлено, что нарушение менструального цикла диагностировано у 53 девочек с патологией щитовидной железы, которые вошли в I основную группу наблюдения, тогда как у 28 подростков с патологией щитовидной железы нарушений менструального цикла не отмечали, и они вошли во II основную группу наблюдения.

**Результаты.** При сравнительном анализе наблюдаемых групп подростков с тиреоидной патологией в зависимости от наличия у них нарушения менструального цикла были отмечены существенные различия. Анамнез больных с патологией щитовидной железы и нарушением менструального цикла отличался от такого у девочек с тиреоидной патологией и отсутствием нарушений менструального цикла по частоте беременностей у матерей, осложненных угрозой прерывания беременности; по наличию в перинатальном анамнезе дистресса плода и асфиксии во время родов, а также по наличию в семейном анамнезе патологии щитовидной железы, в частности аутиреоидного и диффузного токсического зоба. Отличие по структуре патологии щитовидной железы в анализируемых группах девочек заключалось в основном в высокой частоте встречаемости субклинического гипотиреоза при нарушении менструального цикла. В обеих сравниваемых группах удельный вес в структуре тиреоидной патологии составлял диффузный нетоксический зоб. Для девочек с нормальным менструальным циклом второе место по частоте встречаемости тиреоидной патологии занимал аутоиммунный тиреоидит.

**Заключение.** Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** тиреоидная патология, нарушения менструальной функции, клиническая характеристика.

у високій частоті зустрічальності субклінічного гіпотиреозу при порушенні менструального циклу. В обох порівнюваних групах питому вагу у структурі тиреоїдної патології становив дифузний нетоксичний зоб. У дівчаток з нормальним менструальним циклом друге місце за частотою зустрічальності тиреоїдної патології посідав аутоімунний тиреоїдит.

Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

**Features of the clinical characteristic of teenage girls with thyroid pathology and disturbances of menstrual function**  
**S.M. Shulyatitskaya**

**The objective:** to study influence of various thyroid pathology on menstrual function of teenage girls.

**Materials and methods.** For the solution of goal complex clinical-laboratory and tool examination of 81 patients aged from 14 till 17 years with various pathology of thyroid gland (the main group), and also at 20 teenage girls of similar age who had no gynecologic and somatic pathology was conducted. At specification of nature of menstrual function of surveyed girls it is taped that disturbance of menstrual cycle took place at 53 girls with pathology of thyroid gland who made the I group of observation whereas at 28 teenagers with pathology of thyroid gland of disturbances of a menstrual cycle it didn't become perceptible, and they were included into the II group of observation.

**Results.** In the comparative analysis of groups of teenagers observed by us with thyroid pathology depending on existence of disturbance of menstrual cycle at them were received essential differences. The anamnesis of patients with pathology of thyroid gland and disturbance of menstrual cycle differed from that at girls with thyroid pathology in the absence of disturbances of menstrual cycle on the frequency of pregnancies at mothers complicated by threat of an abortion; on existence in the perinatal anamnesis of distress of fetus and an asphyxia in labors, and also on existence in the family anamnesis of pathology of thyroid gland, in particular, to an euthyroid and diffuse toxic struma. Difference on structure of pathology of thyroid gland in analyzed groups of girls consisted in the basic in the big frequency of occurrence of subclinical hypothyrosis at disturbance of menstrual cycle. In both compared groups specific gravity in structure of thyroid pathology occupied diffuse nontoxic struma. For girls with normal menstrual cycle to another on the frequency of occurrence of thyroid pathology the autoimmune thyroiditis stood still.

**Conclusion.** The received results needs to be considered when developing algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

**Key words:** thyroid pathology, disturbances of menstrual function, clinical characteristic.

**Сведения об авторе**

Шулятицкая Светлана Мирославовна – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета МЗ Украины, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 53-32-95

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Буканова С.В., 2014. Тиреоидный статус детей и подростков с диффузным эндемическим зобом // Педиатрия : 3 : 15–18.
2. Гуркин Ю.А., 2013. Ювенильная гинекология: Пособие для врачей. –СПб. : 30.
3. Кандрор В.Н., 2015. Патология щитовидной железы: руководство по клинической эндокринологии: СПб.: Питер: 108–163.
4. Касаткина Э.П., 2010. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков // Проблемы эндокринологии: 46 : 4 : 5–9.
5. Потин В.В., 2009. Патология щитовидной железы и репродуктивная система женщины // Проблемы эндокринологии : 1 : 4 : 44–48.
6. Тотоян Э.С., 2014. Репродуктивная функция женщин при патологии щитовидной железы // Акушерство и гинекология : 1 : 8–10.
7. Уварова Е.В., 2013. Репродуктивное здоровье девочек подросткового возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии:5:8–9.

Статья поступила в редакцию 21.02.2018

# Роль інфекційного патогену у розвитку гіперпластичних процесів матки

Ю.М. Садигов

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

**Мета дослідження:** встановлення ролі інфекційного патогену у розвитку гіперпластичних процесів матки.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 250 жінок, яких розподілено на п'ять груп.

**Критерії включення у дослідження:** наявність поєднаних гіперпластичних процесів матки – два і більше захворювань (гіперплазія ендометрія, міома матки і аденоміоз), верифікованих морфологічно; фертильний вік (25–45 років).

**Результати.** Установлено, що у хворих з поєднанням гіперплазії ендометрія з міомою матки і аденоміозом є ознаки хронічного запального процесу у тканинах матки. Інфікування тканин ендометрія і міометрія умовно-патогенними мікроорганізмами відзначено у 21,7% жінок з гіперпластичними процесами матки; ураженість ними не лише слизової оболонки, але і міоцитів – у 26,9% пацієнток з міомою матки, у 16,1% – з гіперплазією ендометрія, у 40% – з аденоміозом. Високий середній титр *Mycoplasma hominis* –  $6,12 \pm 0,19$  КУО/мл (від  $10^4$  до  $10^9$ ). Кореляція гіперпластичних захворювань матки зі штамами – мутантами *Mycoplasma hominis* ( $r=+0,36$ ;  $p=0,012$ ).

**Заключення.** Отримані результати дозволяють розглядати інфекційні патогени як кофактори гіперпластичних процесів матки, що патогенетично пов'язані з представниками флори нижніх відділів генітального тракту і беруть участь у реалізації запального процесу.

**Ключові слова:** гіперпластичні процеси матки, інфекційний патоген.

Публікації останніх років свідчать про значне збільшення поширеності гіперпластичних процесів матки, яке супроводжується зростанням частоти оперативних втручань на органах репродуктивної системи, що демонструє соціальний аспект проблеми [1, 2].

Низька ефективність лікувально-профілактичних заходів на сучасному етапі пояснюється відсутністю їхньої етіологічної спрямованості внаслідок недостатнього уявлення про ключові механізми проліферативних процесів у матці [3, 4].

Усе більшої актуальності набуває теорія про хронічне запалення матки, за якого відбувається спотворення реалізації дії естрогену на ендометрій і пригнічення функціональної активності нейтрофілних гранулоцитів, що призводить до імунного дисбалансу [5–7]. Проте питання про роль інфекцій у розвитку гіперпластичних процесів матки (ГПМ) залишається маловивченим, що є підставою для виконання наукового дослідження.

**Мета дослідження:** встановлення ролі інфекційного патогену у розвитку ГПМ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було обстежено 250 жінок, яких розподілено на п'ять груп.

**Критерії включення у дослідження:** наявність поєднаних ГПМ – два і більше захворювань (гіперплазія ендометрія, міома матки і аденоміоз), верифікованих морфологічно; фертильний вік (25–45 років).

На підставі клінічного перебігу захворювання, даних генітального статусу і патоморфологічного висновку були сформовані наступні групи:

- у I групу увійшли 50 жінок з гіперпластичним процесом ендометрія і міомою матки;
- у II групу – 50 жінок з гіперпластичним процесом ендометрія і аденоміозом;
- у III групу – 50 пацієнток з поєднанням трьох захворювань – аденоміозу, міоми матки і гіперплазії ендометрія.

Підставою для включення у групу порівняння була наявність виключно гіперплазії ендометрія – без поєднання з міомою матки і аденоміозом (IV група; за даними ретроспективного обстеження  $n=50$ ).

У контрольну – V групу увійшли 50 жінок з контингенту гінекологічно здорових (для зіставлення імунологічних показників).

У комплексі проведених досліджень були використані клінічні, мікробіологічні, ехографічні, ендокринологічні, морфологічні та статистичні методи.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Передуючи розподілу клініко-морфологічних варіантів, відзначимо що хірургічне лікування проведене 130 з 200 (65,0%) хворих, причому з використанням лапароскопічного доступу прооперована половина хворих (50,0%), лапаротомного – чверть (25,4%), вагінального – лише 5,4%, комбінованого (лапароскопії з вагінальним) – кожна п'ята (19,2%) жінка.

Радикальне оперативне втручання (гістеректомія) виконане у 47,8% хворих: більш ніж у кожній п'ятій (17,9%) – з міомою матки, у третини – з аденоміозом (30,3%) і кожної другої – з поєднаними гіперпластичними захворюваннями матки (51,6%).

Органозберігальні операції виконані у кожній другій серед усіх прооперованих (52,1%), у 9,1% хворих з підслизовою локалізацією міоматозного вузла – гістерорезектоскопія.

Аналіз вікового цензу обстежених засвідчив, що середній вік жінок з гіперплазією ендометрія і аденоміозом виявився вищим ( $41,4 \pm 1,0$  року) порівняно з іншими пацієнтками з ГПМ (у середньому  $36,9 \pm 1,4$  року). Пік розвитку ГПМ свідчить про омолодження цих захворювань, які реєструють у 80% жінок у віці 30–40 років.

Як перенесені, так і супутні гінекологічні захворювання є одними з найбільш важливих чинників, що несприятливо впливають на перебіг і результат гіперпластичних захворювань матки.

Серед пацієнток з поєднанням гіперплазії матки з міомою і аденоміозом про перенесені запальні захворювання статевих органів (вагініти, цервіцити, аднексити і ендометрити) свідчили практично дві третини (68,3%), при міомі матки і аденоміозі – лише кожна друга (53,0% і 60,7%, відповідно). Частота доброякісних захворювань шийки матки виявилася найвищою у жінок з аденоміозом і гіперплазією ендометрія (59,8%), їх діагностували у половини пацієнток з максимальною обтяженою гіперпластичною комбінацією (49,5%), при міомі матки реєстрували лише у кожній третій (35,7%).



Екстрагенітальна захворюваність трактується як істотний чинник ризику і несприятливий фон для розвитку гіперпластичних процесів матки, що не суперечить нашим даним: максимальною вона виявилася у пацієнок з поєднанням гіперплазії ендометрія, міомою матки і аденоміозом – у 2/3 (70,3%) жінок, тоді як в інших групах становила у середньому 66% і 61% відповідно.

Найчастіше реєстрували захворювання травної системи – практично у 2/3 пацієнок з поєднанням трьох гіперпластичних захворювань матки (72,7%) і кожної другої – з міомою матки і аденоміозом – у середньому 53,5% ( $p < 0,05$ ). Друге місце за частотою зустрічальності належало хворобам органів дихальної системи (хронічний тонзиліт, бронхіт, бронхіальна астма), що реєстрували раніше у 2/3 (65,3%) жінок і кожної другої з міомою матки та аденоміозом – 48,6% і 55,3% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Отже, деталізація анамнестичних даних демонструє, що найбільша питома вага чинників ризику відрізняла представниць з поєднанням всіх варіантів гіперпластичних захворювань матки, визначаючи таких потенційно «неблагонадійних» у прогностичному плані за рахунок:

- високої інфекційної захворюваності і, як наслідок, низький індекс соматичного здоров'я: захворювання дихальної системи і травного тракту;
- високої частоти перенесених запальних захворювань статевих органів. Факт поєднання ГПМ дозволяє припустити ідентичність чинників ризику для зазначених станів, як і єдність механізмів розвитку патологічних змін у цих органах-мішенях.

Тестування контингенту з гіперпластичними захворюваннями статевих органів щодо наявності інфекційних агентів (*Ureaplasma Urealiticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamidia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Herpes*, *Cytomegalovirus*) методом генно-молекулярного дослідження (ПЛР-тест) зафіксували: їх діагностували практично у половині обстежених у кожній з груп – 52,2%, 50,9% і 53,5% відповідно.

Порівняльний аналіз частоти виділення інфекційних агентів під час обстеження хворих у стаціонарі здійснювали у динаміці двох періодів: перший – з 2010 до 2013 р., другий – з 2014 до 2017 р.

Позитивні результати ПЛР і серологічних тестів (імунноферментний аналіз) за перший період фіксували у 2/3 (62,6%) обстежених з гіперпластичними захворюваннями матки: хламідійну інфекцію визначали у кожної другої (42,9%), уреоплазмозу інфекцію – у кожної сьомої (14,8%), гриби роду *Candida* – лише у 4,9% жінок.

Спектр збудників, виявлених при одночасному дослідженні операційного матеріалу, отриманого від 51 хворої, переважно з гіперплазією ендометрія, був представлений: *Chlamidia trachomatis* – 33,3%, у тому числі одночасно в операційному матеріалі і каналі шийки матки – у 9,8% хворих, уреоплазма – у 13,7%, гриби роду *Candida* і вірус простого герпесу – по 7,8%, цитомегаловірус – в однієї (2%) пацієнтки. Виділення двох і більше збудників одночасно відзначено у чотирьох пацієнток.

Тестування, виконане у 2013–2017 рр., засвідчило іншу картину: інфекційні агенти були виділені у 92,7% хворих з найбільшою питоною вагою *Ureaplasma urealiticum* і *Mycoplasma hominis*. Гриби роду *Candida albicans* виявлені у чверті (25,8%) пацієнток, в основному в асоціаціях з іншими збудниками. Епізоди виявлення вірусів і хламідійної інфекції були поодинокими (7% і 4,9%).

Різниця у частоті виділення інфекційних агентів, яка представлена індексом щодо обстежених пацієнток, виявилася істотною: для *Chlamidia trachomatis* – 0,43 – у перший період, 0,05 – у другий ( $p = 0,0000$ ); для *Ureaplasma urealiticum* – 0,15 і 0,40 відповідно ( $p = 0,0002$ ). Вочевидь, подібні метамор-

фози зумовлені широким впровадженням антибактеріальної терапії для лікування різних запальних захворювань, що і сприяло зниженню детекції *Chlamidia trachomatis* і зростанню умовно-патогенних мікроорганізмів, зокрема *Ureaplasma urealiticum* і *Mycoplasma hominis*.

Більш того, були виявлені не лише кількісні зміни *Mycoplasma hominis*, але і їхні мутації – кількісні зміни, що можуть бути наслідком протимікробної терапії, а також макро- і мікроекологічних змін за останні 20 років.

Обстеження пацієнок щодо усього спектра збудників ПСШ і умовно-патогенної мікрофлори генітального тракту продемонструвало, що *Mycoplasma hominis* були єдиним етіологічним агентом у 80% зразків мутованих штабів; у клінічних ізолятах за відсутності мутацій моноінфікування *Mycoplasma hominis* відзначено у 2,8 разу рідше (28,6%).

Виявлені кореляційні зв'язки – позитивно-гіперпластичних захворювань матки з рівнем КУО/мл ( $r = +0,39$ ;  $p = 0,006$ ), а також з мутантними штабами *Mycoplasma hominis* ( $r = +0,36$ ;  $p = 0,012$ ).

З позицій визнання життєздатності лише гетерогенної популяції мікроорганізмів, наявність штабів *Mycoplasma hominis* мутантів *Mycoplasma hominis* додає даній популяції генетичну гетерогенність – отже, стійкість і потенціал для подальшого існування. Наявність прямих кореляційних зв'язків між рівнем КУО і частотою гіперпластичних процесів підтверджує вищу патогенність штабів – мутантів *Mycoplasma hominis*, передбачаючи їхню роль як кофакторів захворювань.

Вивчення біоптату з інтрамуральної міоми матки продемонструвало не лише патоморфологічні ознаки запального процесу – наявність деструкції тканини і міжклітинного набряку у тканині міоматозного вузла, але і велику кількість кокобацил (гарднерел) у цитоплазмі міоцита при вихідному виділенні *Gardnerella vaginalis* з каналу шийки матки жінки з гіперпластичними захворюваннями матки.

Факт міграції мікробних агентів не лише в ендометрій, але і в інтерстиціальну тканину і міометрій, адгезії на відповідних рецепторах на мембранах ендометріальних клітин і внутрішньоклітинних мембранах дозволяє позиціонувати їх як активних учасників ГПМ. Подібний висновок збігається з уявленнями про ініціацію міоми матки інфекційними агентами – як чинниками, що пошкоджують міометрій разом з механічними, експлантними тощо.

Умови для підтримки хронічного запального процесу ендо- і міометрія забезпечують кооперативні зв'язки представників умовно-патогенної флори: виділення *Gardnerella vaginalis* бурштинової кислоти, використовуваної мікоплазмами, які, у свою чергу, споживаючи кисень, забезпечують посилене розмноження анаеробних бактерій.

## ВИСНОВКИ

Отже, патоморфологічними дослідженнями операційних біоптатів (ендометрія, міоми матки і вогнищ аденоміозу) встановлено, що у хворих з поєднанням гіперплазії ендометрія з міомою матки і аденоміозом є ознаки хронічного запального процесу у тканинах матки. Інфікування тканин ендометрія і міометрія умовно-патогенними мікроорганізмами зафіксовано у 21,7% жінок з гіперпластичними процесами матки; ураженість ними не лише слизової оболонки, але і міоцитів – у 26,9% пацієнок з міомою матки, у 16,1% – з гіперплазією ендометрія, у 40% – з аденоміозом. Високий середній титр *Mycoplasma hominis* –  $6,12 \pm 0,19$  КУО/мл (від  $10^4$  до  $10^9$ ). Кореляція гіперпластичних захворювань матки зі штабами – мутантами *Mycoplasma hominis* ( $r = +0,36$ ;  $p = 0,012$ ).

Отримані результати дозволяють розглядати інфекційні патогени як кофактори гіперпластичних процесів матки, що патогенетично пов'язані з представниками флори нижніх відділів генітального тракту і беруть участь у реалізації запального процесу.

## Роль инфекционного патогена в развитии гиперпластических процессов матки Ю.М. Садыгов

**Цель исследования:** установление роли инфекционного патогена в развитии гиперпластических процессов матки.

**Материалы и методы.** Было обследовано 250 женщин, которые разделены на пять групп.

Критерии включения в исследование: наличие сочетанных гиперпластических процессов в матке – двух и более заболеваний (гиперплазия эндометрия, миома матки и аденомиоз), верифицированных морфологически, фертильный возраст (25–45 лет).

**Результаты.** Установлено, что у больных с сочетанием гиперплазии эндометрия с миомой матки и аденомиозом имеются признаки хронического воспалительного процесса в тканях матки. Инфицирование тканей эндометрия и миометрия условно патогенными микроорганизмами отмечено у 21,7% женщин с гиперпластическими процессами матки; пораженность ими не только слизистой оболочки, но и миоцитов – у 26,9% пациенток с миомой матки, у 16,1% – с гиперплазией эндометрия, у 40% – с аденомиозом. Высокий средний титр *Mycoplasma hominis*  $6,12 \pm 0,19$  КОЕ/мл (от  $10^4$  до  $10^9$ ). Корреляция гиперпластических заболеваний матки с мутантными штаммами *Mycoplasma hominis* ( $r=+0,36$ ;  $p=0,012$ ).

**Заключение.** Полученные результаты позволяют рассматривать инфекционные патогены как кофакторы гиперпластических процессов матки, патогенетически связанные с представителями флоры нижних отделов генитального тракта и участвующие в реализации воспалительного процесса.

**Ключевые слова:** гиперпластические процессы матки, инфекционный патоген.

## Role of an infectious pathogen in development of hyperplastic processes of uterus Yu.M. Sadigov

**The objective:** to establish a role of an infectious pathogen in development hyperplastic processes of uterus.

**Materials and methods.** 250 women who were divided into five groups were surveyed.

Criteria of including in research: existence combined hyperplastic processes of uterus – two and more diseases (hyperplasia an endometrium, hystero myoma and an adenomyosis), verified morphologically, fertile age (25–45 years).

**Results.** It is established that patients with combination have hyperplasias an endometrium with hystero myoma and signs of chronic inflammatory process in uterus tissues are available an adenomyosis. A becoming infected of tissues an endometrium and myometrium conditionally pathogenic microorganisms (21,7% of women with hyperplastic processes of uterus); prevalence them not only mucous, but also myocytes (at 26,9% – with hystero myoma, 16,1% – hyperplasia an endometrium, 40% – with an adenomyosis). A high average caption of *Mycoplasma hominis*  $6,12 \pm 0,19$ . Correlation of hyperplastic diseases of uterus with mutant strains of *Mycoplasma hominis* ( $r=+0,36$ ;  $p=0,012$ ).

**Conclusion.** The received results allow to survey infectious pathogens as cofactors of hyperplastic processes of uterus pathogenetically bound to representatives of flora of the bottom departments of a genital tract and participating in realization of inflammatory process.

**Key words:** hyperplastic processes of uterus, infectious pathogen.

### Сведения об авторе

Садыгов Юрий Мехдиевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (044) 285-04-24.  
E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Доброхотова Ю.Э., 2016. Современные подходы к терапии гиперпластических процессов эндометрия // Эффективная фармакотерапия: 24–30.
2. Кондриков Н.И., 2015. Патология матки. М.: Практическая медицина: 176.
3. Сидорова И.С., 2017. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии // Врач: 3: 40–42.
4. Чернуха Г.Е., 2012. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы // Акушерство и гинекология: 4: 11–16.
5. Amezcua C A., 2010. Apoptosis may be an early event of progestin therapy for endometrial hyperplasia.// USA. Gynecol-Oncol.: 79(2): 169–176.
6. Buckley C.H., 2012. Biopsy pathology of endometrium. NY.:Arnold: 126
7. Eckert L.O., 2012. Endometritis. The clinical-pathologic syndrome // Am. J. Obstet Gynecol.: 186 (4): 690–5.

Статья поступила в редакцию 25.01.2018

# Нові рекомендації Американської діабетичної асоціації 2018 року з діагностики та лікування цукрового діабету

**В.І. Паньків**

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

The International Journal of Endocrinology. Т. 14, №1, 2018

У статті розглядаються окремі аспекти нещодавно опублікованих рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA) стосовно діагностики, профілактики та лікування цукрового діабету.

**Ключові слова:** цукровий діабет, діагностика, профілактика, лікування.

Перші стандарти медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом (ЦД) Американська діабетична асоціація (ADA) опублікувала ще 1989 року, коли доказова меди-

цина тільки зароджувалася. Сьогодні стандарти ADA – це об'ємний і детальний клінічний посібник, складений з урахуванням сотень клінічних випробувань і мета-аналізів та визнаний однією з найбільш авторитетних у світі настанов в діабетології. Ще однією важливою відмінністю рекомендацій ADA є їхнє регулярне оновлення, враховуючи нові дані доказової медицини.

Дотепер рекомендації ADA оновлювалися щорічно з публікацією в журналі Diabetes Care. Однак відтепер організація планує більш оперативно вносити зміни до стандартів з

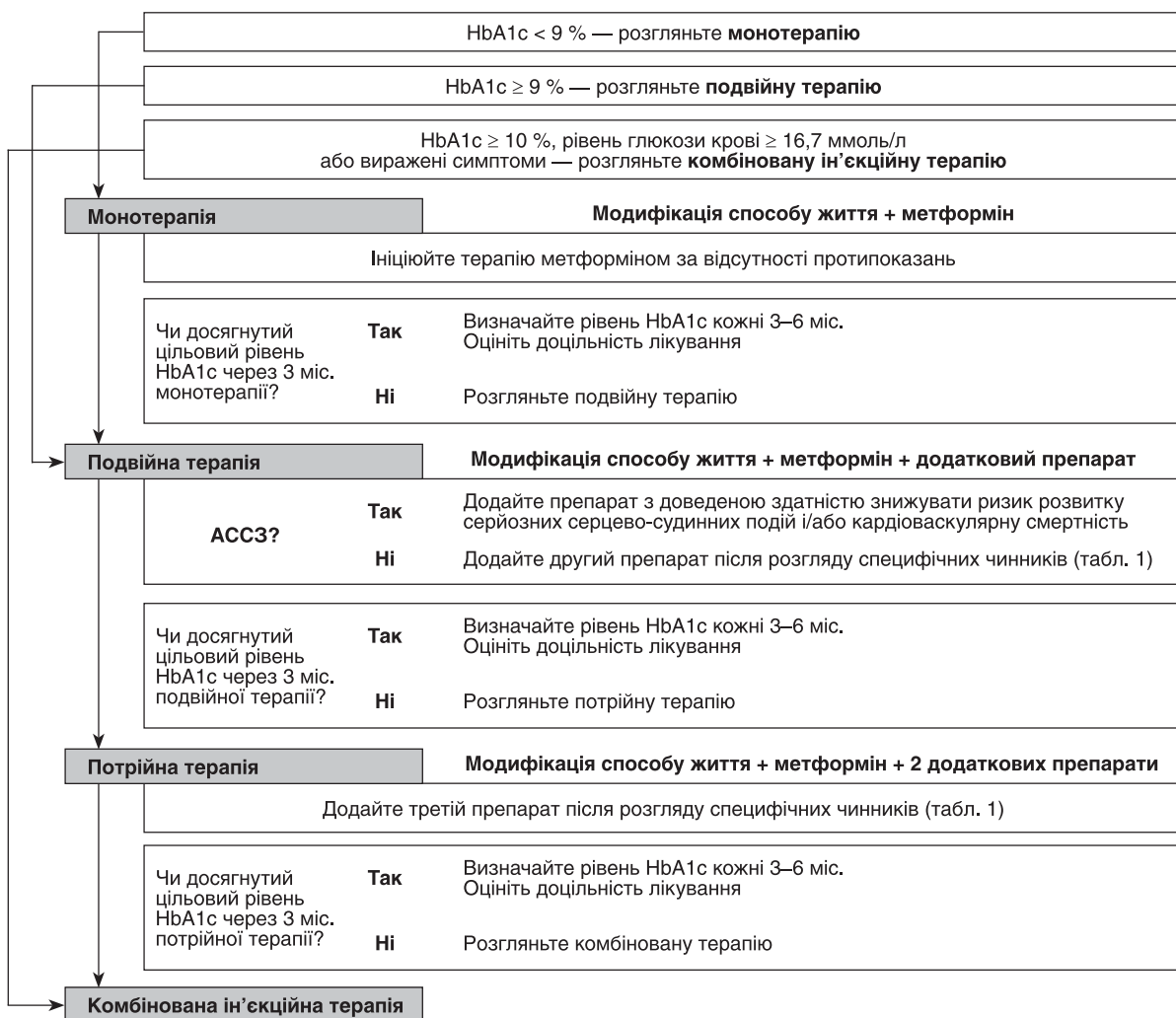


Рис. 1. Цукрознижувача терапія для дорослих пацієнтів з ЦД 2-го типу

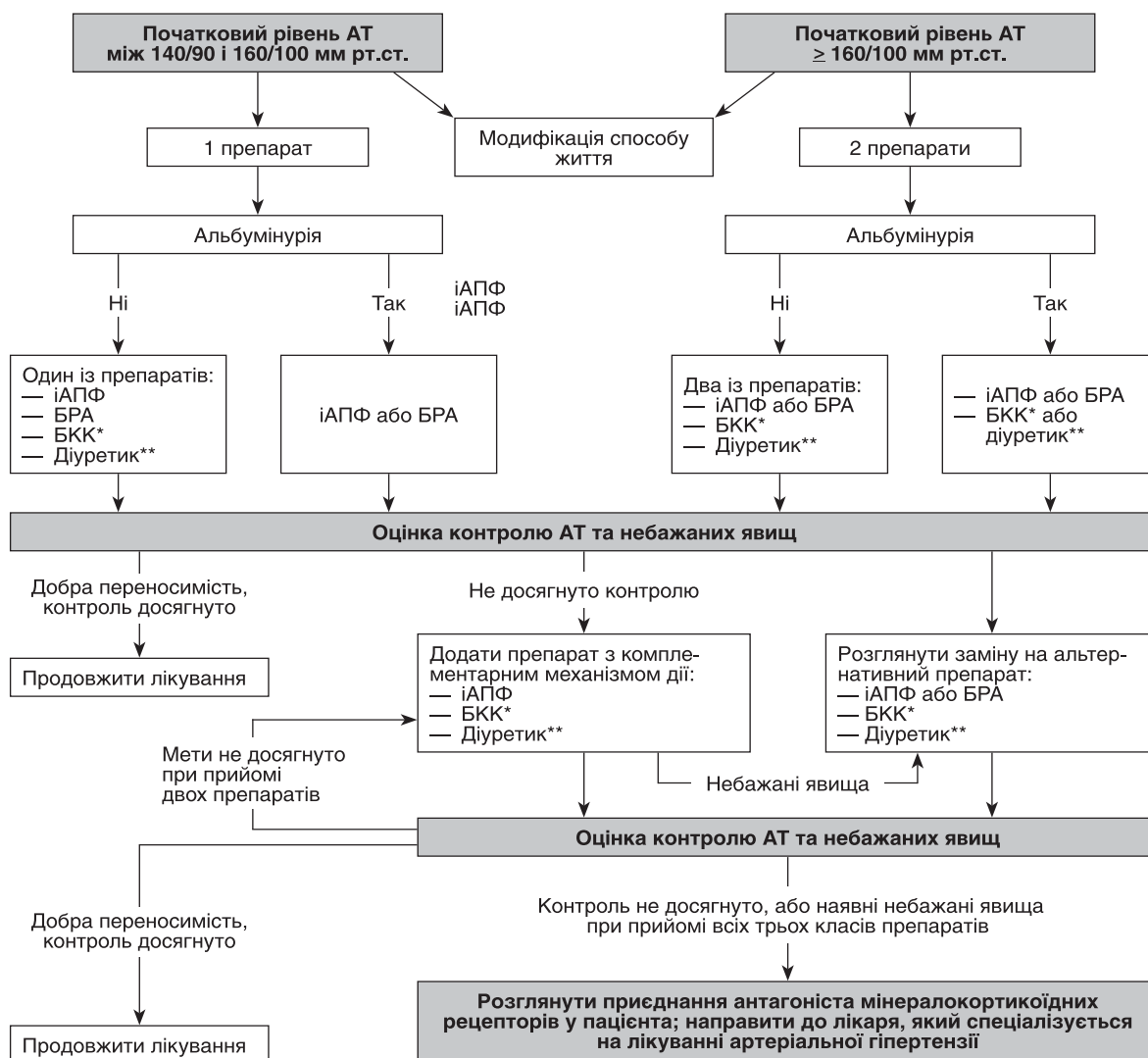
Таблиця 1

Специфічні фактори при виборі цукрознижжучої терапії в дорослих пацієнтів з ЦД 2-го типу

Препарат	Ефективність	Гіпоглікемія	Вплив на масу тіла	Кардіоваскулярні ефекти		Вартість	Прогресування ДХН	Побічні ефекти		Шлях введення	Додаткові чинники
				ССЗ атеросклеротичного генезу	СН			Дозування/протипоказання	Дозування/протипоказання		
Метформін	Висока	Відсутня	Нейтральний (незначне зниження)	Потенційна користь	Нейтральний	Низька	Нейтрально	Протипоказаний при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	Per os	Часті гастроінтестинальні побічні ефекти, потенційний дефіцит вітаміну В <sub>12</sub>	
Інгібітори SGLT-2	Помірна	Відсутня	Зменшення	Користь: канагліфлозин, емпагліфлозин	Користь: канагліфлозин, емпагліфлозин	Висока	Користь: канагліфлозин, емпагліфлозин	Канагліфлозин не рекомендований при ШКФ <45 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> . Даплагліфлозин не рекомендується при ШКФ <60 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> , протипоказаний при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> . Емпагліфлозин протипоказаний при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	Per os	Застереження FDA (Black box): ризик ампутації для канагліфлозину. Ризик переломів для канагліфлозину. Ризик діабетичного кетацидозу (для всіх препаратів групи, рідко при ЦД 2-го типу). Сечостатевої інфекції. Ризик гіповолемії, гіпотензії. Підвищення рівня ЛПНЩ	
Агоністи рецепторів ГПП-1	Висока	Відсутня	Зменшення	Нейтральний: лікси сенатид, екзенатид продовженого вивільнення; користь: ліраглутид	Нейтральний	Висока	Користь: ліраглутид	Екзенатид протипоказаний при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> . Ліксенатид застосовувати обережно при ШКФ <30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> . Підвищується ризик небажаних реакцій у пацієнтів з нирковою недостатністю	П/шк	Застереження FDA (Black box): ризик С-клітинної пухлини щитоподібної залози (ліраглутид, албіглутид, дулаглутид, екзенатид продовженого вивільнення). Гастроінтестинальні побічні ефекти. Реакції в місці введення. Ризик гострого панкреатиту	
Інгібітори ДПП-4	Висока	Відсутня	Нейтральний	Нейтральний	Потенційний ризик: саксагліптин, алогліптин	Висока	Нейтрально	Необхідна корекція дози при нирковій недостатності	Per os	Потенційний ризик гострого панкреатиту. Біль в суглобах	
Тазолідиндіон	Висока	Відсутня	Підвищення	Потенційна користь: піоглітазон	Підвищений ризик	Низька	Нейтрально	Не потрібна корекція дози; в цілому не рекомендується при нирковій недостатності через ризик затримки рідини	Per os	Застереження FDA (Black box): ризик застійної СН (піоглітазон, розиглітазон). Затримка рідини (набряки, СН). Ризик неалкогольного стеатогепатиту. Ризик переломів. Рак сечового міхура (піоглітазон). Підвищення ЛПНЩ (розиглітазон)	
Препарати сульфонілсечовини	Висока	Наявна	Підвищення	Нейтральний	Нейтральний	Низька	Нейтрально	Глібенкламід не рекомендується. Гліпізид і глімепірид: поступове титрування з метою запобігання гіпоглікемії	Per os	Застереження FDA про підвищення ризику кардіоваскулярної смерті на основі результатів досліджень із толбутамідом	
Інсулін	Найвища	Наявна	Підвищення	Нейтральний	Нейтральний	Низька в людських генно-інженерних нервах інсулінів і висока в аналогах інсуліну	Нейтрально	Необхідне зниження дози при зниженні ШКФ, титрування на основі клінічної відповіді	П/шк	Реакції в місці введення. Більш високий ризик гіпоглікемії при використанні генно-інженерних людських інсулінів (НПХ або попередньо змішаних) порівняно з аналогами	

Примітки: СН – серцева недостатність; ДХН – діабетична хвороба нирок; ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; FDA – Управління контролю якості харчових та медичних продуктів США; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.





**Рис. 2. Рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів із ЦД**

Примітки: іАПФ – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту; БКК – блокатор кальцієвих каналів; БРА – блокатор рецепторів до ангіотензину; \* – дігдропіридиноний; \*\* – тіазидоподібний, бажано тривалої дії (хлорталідон, індапамід)

оприлюдненням на сайті організації після схвалення нового лікарського засобу, реєстрації нових даних або будь-яких інших вагомих змін. Крім того, ADA, як і раніше, раз на рік буде опубліковувати оновлені стандарти в журналі Diabetes Care.

Найближчим часом також планується запуск нового мобільного додатку з рекомендаціями ADA, за допомогою якого клініцисти матимуть доступ не лише до найсучаснішої інформації в діабетології, але й до інтерактивних інструментів, таких, як калькулятор ризику розвитку ЦД та алгоритм його лікування. Важливо підкреслити, що з 2018 року стандарти стануть єдиними рекомендаціями ADA з питань ЦД, які замінять всі попередні додаткові заяви та положення за окремими аспектами.

Розглянемо окремі аспекти нещодавно опублікованих рекомендацій ADA щодо діагностики ЦД.

Простим, зручним і надійним методом діагностики ЦД залишається визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c). На сьогодні цей показник офіційно внесений Всесвітньою організацією охорони здоров'я як критерій діагностики ЦД. Він не потребує особливої підготовки (наприклад, стану натще) і досить стабільний (не залежить від часу доби, фізичних навантажень або емоційного стану напередодні). Тому тест широко використовується в клінічній практиці.

У настановах ADA зазначаються окремі ситуації, в яких рівень HbA1c може дати хибні результати. Серед них: наявність серпоподібноклітинної анемії, крововтрати або переливання крові в анамнезі, лікування еритропоєтином, проведення гемодіалізу. За фізіологічних умов рівень HbA1c може бути недостовірним у другому і третьому триместрах вагітності. Тому для діагностики ЦД у таких пацієнтів слід визначати рівень глюкози в плазмі крові.

У настановах ADA 2018 року акцентується, що для хворих на ЦД не існує єдиного ідеального розподілу калорій між вуглеводами, жирами і білками. Розподіл макронутрієнтів має бути індивідуальним, у рамках загальної рекомендованої калорійності раціону, враховуючи цільові метаболічні показники. Крім того, в них підкреслюється нез'ясоване значення низьковуглеводних дієтичних режимів у пацієнтів з ЦД. За даними різних досліджень, поліпшення загального стану при дотриманні такого харчування зазвичай недовготривале.

Експерти ADA рекомендують розглядати терапію метформіном у пацієнтів з предіабетом, особливо в осіб з індексом маси тіла (ІМТ)  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>, у пацієнтів віком до 60 років і у жінок з гестаційним ЦД в анамнезі.

Рекомендації з лікування статинами і комбінованої ліпідознижучої терапії у дорослих пацієнтів з ЦД 2-го типу

Вік	ССЗ атеросклеротичного генезу	Інтенсивність статинотерапії та комбінованого лікування
<40 років	Відсутні	Відсутність лікування
	Наявні	Висока. Якщо холестерин ЛПНЩ >70 мг/л незважаючи на максимально допустиму дозу статинів, розгляньте питання про додавання іншої терапії, що знижує ЛПНЩ (езетиміб або інгібітор PCSK9)
>40 років	Відсутні	Помірна
	Наявні	Висока. Якщо холестерин ЛПНЩ >70 мг/л незважаючи на максимально допустиму дозу статинів, розгляньте питання про додавання іншої терапії, що знижує ЛПНЩ (езетиміб або інгібітор PCSK9)

Примітка: ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності.

Практикуючих лікарів особливо цікавлять питання фармакотерапії ЦД 2-го типу у дорослих і правильного вибору антигіперглікемічних препаратів. Новою рекомендацією від ADA стало уточнення ролі таких засобів з доведеним позитивним впливом на серцево-судинні результати. До них належать інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT2) емплагліфлозін і агоніст глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) ліраглутид. У стандартах ADA підкреслюється, що для пацієнтів з ЦД 2-го типу і встановленим серцево-судинним захворюванням (ССЗ) атеросклеротичного генезу, які не досягли цільових показників глікемії за допомогою модифікації способу життя і метформіну, слід розглянути призначення препарату з доведеним зниженням ризику розвитку серйозних серцево-судинних подій та кардіоваскулярної смертності (на тепер це емплагліфлозін, канагліфлозін і ліраглутид).

У настановах ADA міститься нова таблиця (табл. 1), у якій наведено чинники, що визначають вибір фармакотерапії ЦД 2-го типу. На рис. 1 представлений оновлений загальний алгоритм цукрознижучої терапії ЦД 2-го типу.

На рис. 2 представлений рекомендований ADA новий алгоритм антигіпертензивної терапії у пацієнтів з ЦД. Важливо відзначити, що на відміну від асоціацій кардіологів, які встановили жорсткіший цільовий рівень артеріального тиску (АТ) (<130/80 мм рт.ст.), експерти ADA і надалі рекомендують пацієнтам з ЦД підтримувати АТ на рівні <140/90 мм рт.ст.

Експерти Асоціації аргументують таку рекомендацію результатами низки клінічних випробувань, які не показали переваг суворішого контролю АТ у хворих на ЦД. Так, у дослідженні ACCORD-BP за участю 4733 пацієнтів з ЦД 2-го типу інтенсивний контроль АТ (цільовий рівень систолічного АТ <120 мм рт.ст.) не покращував комбіновану первинну серцево-судинну кінцеву точку порівняно зі стандартним контролем АТ. У дослідженні ADVANCE-BP за участю 11 140 пацієнтів із ЦД 2-го типу первинна комбінована кінцева точка поліпшувалася, але середній рівень АТ, досягнутий у групі активного втручання, становив 136/73 мм рт.ст. У той самий час великі дослідження, які показали переваги інтенсивнішого зниження АТ (наприклад SPRINT), не включали пацієнтів із ЦД.

Натомість настанови ADA рекомендують індивідуальний підхід до антигіпертензивної терапії у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Зазначено, що жорсткіший цільовий рівень АТ (наприклад <130/80 або <120/80 мм рт.ст.) може бути корисним в окремих пацієнтів із ЦД, зокрема в осіб з високим ризиком серцево-судинних захворювань.

При цьому усі пацієнти з артеріальною гіпертензією і ЦД повинні контролювати АТ в домашніх умовах, щоб допомогти виявити потенційні розбіжності між рівнем АТ у кабінеті лікаря («гіпертензія білого халата») і вдома, а також збільшити чутливість до прийому антигіпертензивних препара-

Мета лікування ЦД у людей літнього віку

Статус здоров'я пацієнта	Обґрунтування	HbA1c, %	Глюкоза крові натще, ммоль/л	Глюкоза крові перед сном, ммоль/л	АТ, мм рт.ст.	Ліпіди
Відносно здоровий (невелика кількість хронічних захворювань, інтактний когнітивний статус)	Очікування тривалого життя	<7,5	5,0-7,2	5,0-8,3	<140/90	Статини за умови нормальної переносимості і відсутності протипоказань
Посередній стан здоров'я (багато хронічних захворювань, зниження фізичної активності, легкі або помірні когнітивні розлади)	Очікування помірної тривалості життя, високі витрати на лікування, схильність до гіпоглікемії, ризик падінь та переломів	<8,0	5,0-8,3	5,6-10,0	<140/90	Статини за умови нормальної переносимості і відсутності протипоказань
Поганий стан здоров'я (термінальна стадія захворювання, помірні або тяжкі когнітивні розлади, інвалідність)	Очікування обмеженої тривалості життя призводить до невизначеного лікування	<8,5	5,6-10,0	6,1-11,1	<150/90	Розглянути вірогідність отримання користі від статинів (для вторинної профілактики більшої, ніж для первинної)

**Скрининг ЦД 2-го типа або предіабету на підставі факторів ризику у дітей і підлітків віком до 18 років без клінічних симптомів**

Критерії
Надмірна маса тіла (ІМТ >85-го перцентиля для певного зросту, віку і статі), ожиріння (ІМТ >95-го перцентиля для певного зросту, віку і статі)
У поєднанні з одним або декількома факторами ризику, що ґрунтується на силі їхнього взаємозв'язку з ЦД: - ЦД у матері в анамнезі або гестаційний діабет під час даної вагітності; - наявність ЦД 2-го типу в родині (перший або другий рівень спорідненості); - етнічна приналежність (афроамериканці, мешканці тихоокеанських островів та ін.); - ознаки інсулінорезистентності або станів, поєднаних з резистентністю до інсуліну (чорний акантоз – acanthosis nigricans, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, синдром полікістозних яєчників або низька маса тіла дитини при народженні).

тів. Міститься нова рекомендація стосовно розгляду терапії антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів у пацієнтів з резистентною гіпертензією.

Рекомендації ADA з контролю ліпідного спектра крові диференційовані залежно від віку пацієнтів і наявності документально підтвердженого ССЗ атеросклеротичного генезу (табл. 2). Оскільки результати досліджень засвідчили подібні переваги ліпідознижуючої терапії у літніх людей та осіб середнього віку без ССЗ атеросклеротичного генезу, рекомендації для цих вікових груп об'єднані.

У нових рекомендаціях ADA підкреслюється важливість індивідуалізації медикаментозної терапії у людей віком понад 65 років з ЦД для максимального спрощення схеми лікування і зниження ризику гіпоглікемічних реакцій. Вибір цільового рівня HbA1c (<7,5%; <8,0% або <8,5%), глюкози крові, АТ і ліпідів у цієї категорії хворих визначається наявністю супутніх захворювань і очікуваною тривалістю життя (табл. 3).

У зв'язку з деякими відмінностями патогенезу ЦД 2-го типу у дітей і підлітків представлені окремі рекомендації стосовно скринінгу у цій віковій групі. Так, скринінг ЦД 2-го типу рекомендується проводити в усіх дітей віком понад 10 років з надмірною масою тіла або ожирінням і принаймні одним наявним додатковим чинником ризику ЦД (гестаційний діабет у матері під час вагітності; обтяжений сімейний анамнез щодо ЦД 2-го типу; ознаки інсулінорезистентності та ін.).

При нормальних результатах скринінгу тестування слід повторювати кожні 3 роки або ж частіше у разі збільшення ІМТ (табл. 4).

Препаратом вибору для стартової фармакотерапії ЦД 2-го типу у дітей і підлітків за умови метаболічної стабільності (HbA1c <8,5%) і ШКФ >0,30 мл/хв залишається метформін. При вираженій гіперглікемії (рівень глюкози крові >13,9 ммоль/л; HbA1c >8,5%) без кетоацидозу, із симптомами поліурії, полідипсії, ніктурії і/або втрати маси тіла слід розпочати лікування з базального інсуліну, а потім титрувати метформін до максимально переносимої дози і досягнення цільового значення HbA1c. Якщо монотерапія метформіном не забезпечує досягнення цільових значень HbA1c, за наявності протипоказань або розвитку побічних ефектів показана терапія базальним інсуліном.

У стандартах ADA наголошується, що під час вагітності основним методом лікування залишається інсулінотерапія – як при ЦД 1-го типу, так і при ЦД 2-го типу.

Отже, надання допомоги людям з ЦД залишається складним завданням, яке потребує окрім належної підготовки лікаря ще й активної участі в лікуванні і самого хворого. Особливістю менеджменту ЦД є його індивідуалізація, яка визначається не лише рівнем глюкози в крові і сечі, станом компенсації або декомпенсації обмінних процесів, але також наявністю і вираженістю діабетичної ангіопатії, патології інших органів і систем, величиною енерговитрат, професією хворого і багатьма іншими чинниками.

**Новые рекомендации Американской диабетической ассоциации 2018 года по диагностике и лечению сахарного диабета  
В.И. Панькив**

В статье рассматриваются отдельные аспекты недавно опубликованных рекомендаций Американской диабетической ассоциации (ADA) по диагностике, профилактике и лечению сахарного диабета.  
**Ключевые слова:** сахарный диабет, диагностика, профилактика, лечение.

**New recommendations of the American Diabetes Association in 2018 for the diagnosis and treatment of diabetes mellitus  
V.I. Pankiv**

In the article some aspects of the recently published recommendations of the American Diabetes association (ADA) are examined in relation to diagnostics, prevention and treatment of diabetes mellitus.  
**Key words:** diabetes mellitus, diagnostics, prevention, treatment.

**Сведения об авторе**

**Панькив В.И.** – Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей, 02000, г. Киев, Кловский спуск, 13 а. E-mail: endocr@i.ua

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl. 1):S1–S159.

*Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво*

# 2017

10 років в Україні

## 200

Відкрито двохсотий кабінет для прийому клієнтів

**10**  
**РОКІВ**  
здоров'я в цифрах





# Мінливість деяких показників гомеостазу у динаміці I–II триместрів вагітності

О.С. Загородня<sup>1</sup>, С.Ст. Леуш<sup>1</sup>, А.С. Дем'яненко<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Перинатальний центр м. Києва

У статті викладено особливості динаміки основних показників гомеостазу в процесі прогресування вагітності в аспекті фізіологічного значення гемодилуції, а також залежно від наявності раннього гестозу.

**Мета дослідження:** визначення особливостей показників гомеостазу у I та II триместрах вагітності залежно від наявності раннього гестозу.

**Матеріали та методи:** Обстежено 109 першовагітних, яких було розподілено на дві групи: 58 пацієнок I групи мали прояви раннього гестозу, 51 учасниця II групи мала неускладнений перебіг I триместра вагітності. У всіх вагітних у термінах 10–11 та 20–21 тиж було визначено показники гомеостазу – вміст гемоглобіну, гематокритне число, показники білкового обміну.

**Результати.** Уже наприкінці I триместра вагітності в обох групах спостерігаються ознаки гемодилуції, проте II групу відрізняє більша кількість пацієнок із затримкою цього процесу. У динаміці прогресування вагітності явища гемодилуції наростають, що проявляється зниженням гематокритного числа та незначним зменшенням концентрації загального білка, проте у групі жінок з неускладненим перебігом I триместра вагітності ці зміни є менш вираженими.

**Заключення.** 1. Ранній гестоз не чинить негативного впливу на основні показники гомеостазу, які наприкінці I триместра вагітності не відрізняються від показників групи здорових вагітних. 2. У групі жінок з неускладненим перебігом I триместра вагітності порівняно з жінками, у яких діагностовано ранній гестоз, більш поширеним було явище недостатньої гемодилуції. У термінах 20–21 тиж саме у цій групі виявлено більш високий середній показник гематокриту, що підтверджує концепцію про неадекватну адаптацію до вагітності.

**Ключові слова:** гемоглобін, гематокрит, білковий обмін, ранній гестоз.

Пізній гестоз (ПГ)/пreeклампсія (ПЕ) є основною причиною материнської та перинатальної захворюваності й смертності, передчасного ятрогенного розродження [1]. Частота виникнення ПГ/ПЕ у світі коливається у межах 2–8% [4], у країнах, що розвиваються, – 8–10% [6]. Загалом артеріальна гіпертензія ускладнює перебіг від 5–7% всіх вагітностей [5].

До сьогодні відсутня єдність у поглядах на етіологію ПГ/ПЕ, а недостатня вивченість патогенезу, попри численні дослідження з усього світу, істотно ускладнює діагностику, оцінювання ступеня тяжкості, врешті надання своєчасної патогенетично обґрунтованої допомоги.

Тому подальші пошуки шляхів профілактики, прогнозування, ранньої діагностики таких небезпечних ускладнень вагітності залишаються провідною проблемою сучасного акушерства.

У процесі формування вагітності організм жінки зазнає значного перевантаження через необхідність задовольняти зростаючі потреби плода. Формування додаткового судинного русла вимагає узгодження обсягів судинного русла та циркулюючої крові. Тому нормальній вагітності властива фізіологічна гемодилуція (Шифман Є., 2002), коли з ранніх термінів вагітності завдяки розведенню крові найперше

спостерігають відносно зниження рівня гемоглобіну. Власне, одна із сучасних теорій розвитку ПЕ базується на недостатній гемодилуції, відтак – неповноцінному наповненні судинного русла, що й тягне за собою вазоконстрикцію.

Оскільки плазма крові здорової людини містить певну кількість неполярних сполук – білків, нейтральних ліпідів, гемодилуція неодмінно позначається на їхній відносній концентрації. Загальна кількість білків плазми становить 6–7%, що практично відповідає величині лабораторного показника – 60–70 г/л [2]. Зрозуміло, що властиве вагітності розширення обсягу плазми приводить до відповідного зменшення відносного вмісту неполярних її складових, першою чергою – білків, навіть з урахуванням фізіологічної гіперфібриногенемії (частка фібриногену не перевищує 4–6% від загального білка плазми). Зменшення відносного вмісту білкових складових плазми неодмінно позначається на величині онкотичного тиску, концентрації електролітів позаклітинної рідини, що у свою чергу змінює колоїдно-осмотичну та гідростатичну рівновагу, а відтак – і розподіл рідини між клітинним та позаклітинним середовищами. Узгодженість цих процесів є умовою нормальної адаптації організму до вагітності, а їхня невідповідність може бути підґрунтям для формування пізнього гестозу.

Частина жінок у I триместрі вагітності скаржаться на нудоту та блювання, що створює інтенсивне навантаження та часом порушує звичний спосіб життя. Втрата рідини та електролітів, яка супроводжує блювання, зміна харчового стереотипу через постійну нудоту не можуть не позначитись на регуляції водно-електролітного обміну.

Теоретичне вирішення окреслених питань може мати важливе значення для розширення акушерського світогляду щодо ПЕ. Наразі загальноприйнята точка зору на патогенез ПЕ припускає витоки його у I триместрі вагітності, тому увагу даного дослідження було сконцентровано на особливостях обміну речовин саме у цьому терміні.

**Мета дослідження:** визначення особливостей показників гомеостазу у I та II триместрах вагітності залежно від наявності раннього гестозу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 109 вагітних, що перебували на обліку в жіночих консультаціях Перинатального центру м. Києва № 1 та № 2 Голосіївського району та Клінічної лікарні МОЗ України. До дослідження включали першовагітних, що не мали тяжкої соматичної патології, при їхньому першому зверненні у 10–12 тиж. Не залучали до дослідження тих жінок, що протягом I триместра вагітності зазнали гострого внутрішнього захворювання або токсикоінфекції, а також отруєння.

З учасниць дослідження було сформовано дві групи за наявністю або відсутністю клінічних проявів раннього гестозу. До I групи увійшли 58 вагітних, що протягом I триместра вагітності відзначали виражену ранкову нудоту та/або блювання до 3–10 разів на добу, що відповідає визначенню раннього гестозу легкого ступеня. У вагітних I групи блювання не спричинювало тяжкого зневоднення, тобто не вимагало госпіталізації та коригувальної інфузійної терапії. До II групи увійшла 51 вагітна без ознак раннього гестозу.

Лабораторні показники обмінних процесів у вагітних з раннім гестозом

Показник	I група, n=58		II група, n=51	
	10–11 тиж	20–21 тиж	10–11 тиж	20–21 тиж
Гемоглобін, г/л	112±8,2	105±6,8 <sup>§</sup>	109±6,7	114±6,4 <sup>*</sup>
Гематокрит, %	38±3,5	34±1,9 <sup>§</sup>	37±2,7	36±4,6
Фібриноген, г/л	4,5±0,72	4,8±0,44	5,2±0,65	5,5±0,51
Білок загальний, г/л	71,8±5,26 <sup>*</sup>	64,2±4,56 <sup>§</sup>	67,6±3,68 <sup>*</sup>	62,2±6,54
Альбумін, г/л	46,7±3,78	39,2±2,66 <sup>§</sup>	40,6±2,97	37,8±3,05
Сечовина, ммоль/л	2,4±0,60	2,4±0,57	2,7±0,34	2,4±0,57
Креатинін, ммоль/л	0,071±0,0258 <sup>*</sup>	0,062±0,013	0,087±0,0257 <sup>*</sup>	0,041±0,015 <sup>*</sup>

Примітки: <sup>\*</sup> – відмінності є вірогідними при порівнянні між групами; <sup>§</sup> – відмінності є вірогідними при порівнянні з показником у терміні 10–11 тиж.

У терміні 10–11 тиж, окрім стандартного обстеження, було перевірено низку показників обміну речовин. Визначено вміст гемоглобіну, гематокритне число, концентрацію загального білка та його фракцій – альбуміну та фібриногену, а також основних продуктів білкового обміну – сечовини та креатиніну. Дослідження виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі «Ассент 200» виробництва Corma, Польща. Повторно визначення цього самого переліку показників було виконано у 20–21 тиж вагітності. Проаналізовано відмінності за цими показниками між означеними групами у I та II триместрах вагітності, а також динаміку цих показників у межах груп.

Статистичне оброблення результатів було виконано за допомогою методів параметричного аналізу. Так, для порівняння середніх значень величин по групах використовували метод варіаційного аналізу, вірогідність оцінювали за допомогою критерію Стьюдента *t*. Для підтвердження кількісних відмінностей між групами щодо розподілу вагітних за рівнем гематокриту у 10–11 тиж застосовано критерій Колмогорова–Смирнова.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клініко-статистичний аналіз обстежених груп продемонстрував відсутність принципових відмінностей за віком, зросто-ваговими параметрами, соціальним статусом, фахом та рівнем освіти. Між пацієнтками I та II груп не виявлено різниці у поширеності захворювань дихальної, серцево-судинної, травної, репродуктивної систем.

Незважаючи на бльовання, що традиційно вважають як причиною, так і патогенетичною ланкою хибного кола порушення метаболізму, основні показники білково-азотного обміну пацієнток I групи наприкінці I триместра не відрізнялися від результатів вагітних із неускладненим перебігом гестації (табл. 1).

У терміні 10–11 тиж показники гемоглобіну з гематокритом, загального білка, фібриногену та сечовини в обох групах обстежених різнилися статистично невірогідно, проте за величинами дисперсії були менш щільними у групі здорових.

Властиве для нормальної вагітності зниження показника гематокриту насправді спостерігали не одразу у всіх пацієнток, що не мали скарг на нудоту та бльовання. Вагітні II групи з нормальною гемодилуцією та без такої до терміну 11 тиж вагітності співвідносилися приблизно як 3:1 – 65% до 35% (табл. 2).

Отже, у кожній третій вагітній II групи був показник гематокриту понад 40%, у групі вагітних з токсикозом першої половини – лише 19%. Такі розбіжності не вплинули на середній показник по групах. З цього можна зробити попередній висновок, що частина вагітних без раннього гестозу мала порушення гемодилуції як найпершого механізму пристосування до вагітності.

Попри нормальне загальне самопочуття та відсутність проявів раннього гестозу у частини пацієнток з II групи до

Таблиця 2

Розподіл вагітних за рівнем гематокриту у терміні 10–11 тижнів

Значення гематокриту, %	I група, n=58 <sup>μ</sup>		II група, n=51 <sup>μ</sup>	
	Абс. число	%	Абс. число	%
34 та <	6	10,3	2	3,9
35	8	13,8	6	11,8
36	8	13,8	5	9,8
37	9	15,5	4	7,8
38	9	15,5	7	13,7
39	7	12,1	9	17,6
40	4	6,9	7	13,7
41	3	5,2	5	9,8
42 та >	4	6,9	6	11,8

Примітки:  $\mu - \lambda_{\text{емт}} > \lambda_{\text{кр}}$  при порівнянні між групами.

21 тиж вагітності окреслилися ознаки гіповолемії та гемоконцентрації. Концентрація гемоглобіну у цій групі пересічно перевищувала таку на початку спостереження й вірогідно відрізнялася від показника групи з раннім гестозом – 114±6,4 г/л проти 105±6,8 г/л ( $p < 0,05$ ), гематокритне число знизилося непоказово щодо терміну 11 тиж і непоказово відрізнялося від показника відповідного терміну у I групі, але перевищувало його значення. Таку тенденцію вважаємо ранньою ознакою формування гемоконцентрації.

Показник загального білка знизився з прогресуванням вагітності в обох групах. Проте у I групі ця різниця має статистичну вірогідність – 71,8±5,26 г/л та 64,2±4,56 г/л ( $p < 0,05$ ). У групі вагітних з неускладненим перебігом I триместра зниження концентрації білка не було статистично значущим – 67,6±3,68 г/л та 62,2±4,56 г/л ( $p > 0,05$ ). Нескладні розрахунки свідчать, що зростання ОЦК лише на 15% призводить до відносного зменшення вмісту білка у плазмі з 80 г/л до 69,6 г/л, з 70 г/л до 60,9 г/л, з 60 г/л до 52,2 г/л. Зростання на 20% – відповідно до 66,7; 58,3 і 50,0 г/л; а на 25% – взагалі до 64,0; 56,0 і 48,0 г/л. Оскільки в обох групах середнє значення вмісту білка в одиниці об'єму плазми не виходило за межі фізіологічних значень, а також симетричне зменшення вмісту альбумінів, таку закономірність також можна пояснити порушенням нормальної гемодилуції у вагітних II групи.

Білок плазми за нормальних умов (70 г/л) створює осмотичний тиск близько 28 mm Hg. Тканинна рідина (15 г/л білка) має осмотичний тиск близько 4 mm Hg. Різниця між цими колоїдно-осмотичними тисками саме і становить силу, що примушує молекули води переходити у плазму. Цій силі протидіє гідростатичний тиск у капілярі. Його важко виміряти прямим дослідним шляхом, проте за дотичним оцінюванням він становить 18 mm Hg. Тиск рідини, що омиває ззовні капіляри, нижчий за

атмосферний – 6 mm Hg. Результуюча цих тисків (+18 зсередини судини та 6 – іззовні: також 24 mm Hg) витискає воду із капіляра і повністю відповідає величині колоїдно-осмотичного тиску – 24 mm Hg. Ця модель, відома як «рівновага Старлінга», запропонована майже 100 років тому (Шейман). Вона сприяє постійності обсягу крові за нормальних умов.

Якщо взяти до уваги значення нормального вмісту білка для підтримання постійного онкотичного тиску, нескладно припустити, що початково знижений рівень протеїнемії несе в собі небезпеку не лише перерозподілу води між клітинним та позаклітинним просторами, але й зростання концентрації аніонів у тій частині рідинного простору, де концентрація білка знижена (правило Доннана). Насправді цього не відбувається через гемоконцентрацію, що приховує гіпопротеїнемію. Тому електролітна рівновага залишається не порушеною, відповідає

### Изменчивость некоторых показателей гомеостаза в динамике I–II триместров беременности А.С. Загородняя, С.Ст. Леуш, А.С. Демьяненко

В статье изложены особенности динамики основных показателей гомеостаза в процессе прогрессирования беременности в аспекте физиологического значения гемодилюции, а также их зависимость от наличия раннего гестоза.

**Цель исследования:** определение особенностей показателей гомеостаза в I и II триместрах беременности в зависимости от наличия раннего гестоза.

**Материалы и методы.** Обследованы 109 первобеременных, которые были распределены на две группы: 58 пациенток I группы имели проявления раннего гестоза, 51 участница II группы имела неосложненное течение I триместра беременности. У всех беременных в сроках 10–11 и 20–21 нед были определены показатели гомеостаза – содержание гемоглобина, гематокритное число, показатели белкового обмена.

**Результаты.** Уже в конце I триместра беременности в обеих группах наблюдаются признаки гемодилюции, однако II группу отличает большая часть пациенток с задержкой этого процесса. В динамике прогрессирования беременности явления гемодилюции нарастают, что проявляется снижением гематокритного числа и незначительным уменьшением концентрации общего белка, однако в группе женщин с неосложненным течением I триместра беременности эти изменения менее выражены.

**Заключение.** 1. Ранний гестоз не оказывает негативного влияния на основные показатели гомеостаза, которые в конце I триместра беременности не отличаются от показателей группы здоровых беременных. 2. В группе женщин с неосложненным течением I триместра беременности при сравнении с женщинами, у которых диагностирован ранний гестоз, более распространенным было явление недостаточной гемодилюции. В сроках 20–21 нед именно в этой группе выявлен более высокий средний показатель гематокрита, что подтверждает концепцию о неадекватной адаптации к беременности.

**Ключевые слова:** гемоглобин, гематокрит, белковый обмен, ранний гестоз.

необхідність корекції осмотичної рівноваги, не виникають явища нудоти і блювання. Розвиток симптомів раннього гестозу є проявом такої корекції, що, як довели результати дослідження, чинить позитивний вплив на регуляцію гемодилюції.

### ВИСНОВКИ

1. Ранній гестоз не чинить негативного впливу на основні показники гомеостазу, які наприкінці I триместра вагітності не відрізняються від показників групи здорових вагітних.

2. У групі жінок з неускладненим перебігом I триместра вагітності при порівнянні з жінками, у яких діагностовано ранній гестоз, більш поширеним було явище недостатньої гемодилюції. У термінах 20–21 тиж саме у цій групі виявлено більш високий середній показник гематокриту, що підтверджує концепцію про неадекватну адаптацію до вагітності.

### The variability of some homeostasis parameters during I–II pregnancy trimesters O.S. Zagorodnia, S.St. Leush, A.S. Demianenko

The article deals with the peculiarities of the main indicators of homeostasis dynamics in pregnancy progress from the point of view of hemodilution and its physiological significance also depending on the presence of vomiting and nausea in first trimester.

**The objective:** to determine the features of homeostasis in the first and second trimesters of pregnancy, depending on the presence of vomiting and nausea.

**Materials and methods.** 109 primigravidas were examined, which were divided into 2 groups – 58 patients of group I had nausea and vomiting in first pregnancy trimester, 51 participants of the II group had uncomplicated course of the first pregnancy trimester. In all pregnant women in terms of 10–11 and 20–21 weeks mean homeostasis parameters were determined – haemoglobin and haematocrit concentration, concentration of protein metabolism products.

**Results.** Already at the end of the first trimester of pregnancy signs of hemodilution are observed in both groups of pregnant women, but the second group is distinguished by a larger proportion of patients with delay in this process. In the dynamics of the progression of pregnancy, the phenomenon of hemodilution increases, which is manifested by a decrease in the number of hematocrit and a slight decrease in the concentration of total protein, but in the group of women with uncomplicated course of the first trimester of pregnancy these changes are less pronounced.

**Conclusion.** 1. Vomiting and nausea in first pregnancy trimester do not have a negative effect on the main indicators of homeostasis, which at the end of the first trimester of pregnancy do not differ from the group of healthy pregnant women. 2. In the group of women with uncomplicated course of the first pregnancy trimester, when compared with pregnant women who had nausea and vomiting, the phenomenon of insufficient hemodilution was more widespread. In terms of 20–21 weeks, in this group a higher average hematocrit index was detected, which undermined the concept of inadequate adaptation to pregnancy.

**Key words:** hemoglobin, hematocrit, protein metabolism, early gestosis.

### Сведения об авторах

**Загородняя Александра Сергеевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Шевченко, 13; тел.: (050) 687-32-68. E-mail: gyner2007@gmail.com

**Леуш Сергей Станиславович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Шевченко, 13

**Демьяненко Антон Сергеевич** – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венціківська І.Б. Нові підходи до оцінки стану плацентарного кровообігу при тяжких формах преєклампсії/ І.Б. Венціківська, Я.М. Вітовський, О.С. Загородня //Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2017. – Вип. 2 (40). – С. 40–45.

2. Дж. А. Шейман. Патологія фізіологія нирок/ Пер. с англ. – СПб.: Невський Діалект, 2001. – 206 с.

3. Шифман Е.М. Преєклампсія. Еклампсія. HELLP-синдром/ Е.М.Шифман. – Петрозаводск: «ІнтелТек», 2002. – 432 с.

4. Jeyabalan A. Epidemiology of pre-eclampsia: Impact of obesity/ A. Jeyabalan/ Nutr Rev. – 2013. – N 71(0 1). – P. 34–39. DOI: 10.1111/nure.12055

5. Lindheimer M.D. Hypertension in pregnancy/ MD Lindheimer, SJ.

Taler, FG. Cunningham //J Am Soc Hypertens. – 2008. – N 2(6). – P. 484–94. DOI: 10.1016/j.jash.2008.10.001.

6. Prijanti A. An analysis of oxidative stress markers malondialdehyde, glutathione, nitric oxide and prorenin level in pre-eclampsia placental tissues/ A. Prijanti, N. Marissa, R. Paramita, S. Humaira, A. Nabila, E. Wijaya// Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.

– 2018. – Vol.11. – P. 158–161. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i1.18330

7. Savitz D.A. Descriptive Epidemiology of Chronic Hypertension, Gestational Hypertension, and Preeclampsia in New York State, 1995–2004/ D.A. Savitz, V.A. Danilack, S.M. Engel, B. Elston, H.S. Lipkind //Matern Child Health J. – 2014. – N 18 (4). – P. 829–838. DOI: 10.1007/s10995-013-1307-9

Статья поступила в редакцию 26.01.2018

# Біохімічні маркери росту плаценти при багатоплідній вагітності та їхнє прогностичне значення

А.В. Ткаченко

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

**Мета дослідження:** оцінювання прогностичної значущості визначення рівня фактора росту плаценти (PIGF) та його ймовірної ролі у виникненні найбільш поширених гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності.

**Матеріали та методи.** Проведено вивчення інформативності показника фактора росту плаценти (PIGF) у сироватці крові 64 вагітних з багатоплідністю (у 16–22 тиж вагітності) як прогностичного маркера розвитку гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності. У контрольну групу увійшли 20 пацієнток з неускладненим перебігом одноплідної вагітності.

**Результати.** Доведено, що рівень PIGF у сироватці крові у жінок з двійнями істотно нижче ( $p < 0,01$ ) порівняно з таким при одноплідній вагітності у випадках розвитку передчасних пологів, плацентарної дисфункції та прееклампсії ( $\leq 154,23 \pm 16,2$ ;  $\leq 252,14 \pm 23,4$ ;  $\leq 315,56 \pm 25,2$  пг/мл відповідно порівняно з  $434,3 \pm 14,2$  пг/мл), що може слугувати прогностично несприятливим біохімічним критерієм ризику розвитку гестаційних ускладнень і негативних перинатальних наслідків.

**Заключення.** Раннє і поетапне проведення патогенетично обґрунтованої медикаментозної корекції, що включає низькомолекулярні гепарини, низькі дози ацетилсаліцилової кислоти, ангіопротектори, а також санацію і лікування запальних захворювань статевих шляхів, дозволило знизити частоту і ступінь вираженості ускладнень вагітності і сприяло пролонгуванню гестації і поліпшенню перинатальних наслідків у жінок з двійнями.

**Ключові слова:** багатоплідна вагітність, фактор росту плаценти, профілактика передчасних пологів, прееклампсія, плацентарна дисфункція.

Убільшості клінічних досліджень, проведених як у нашій країні, так і в провідних країнах світу, встановлено, що багатоплідна вагітність (БВ) супроводжується високим рівнем перинатальних втрат [1, 5, 7]. Незважаючи на велику кількість наукових публікацій, численні керівництва і настанови присвячені оптимізації антенатального догляду і обранню раціональної тактики розродження жінок з БВ, перинатальна смертність (ПС) при багатоплідності залишається значно вищою, ніж при вагітності одним плодом. У структурі ПС при багатоплідності переважає мертвонароджуваність та рання неонатальна летальність внаслідок передчасних пологів та специфічних ускладнень, властивих лише БВ. Вірогідність антенатальної загибелі плода при двійні у 12 разів вища, ніж при одноплідній вагітності (ОВ) [7].

Перебіг вагітності при багатоплідності багато в чому залежить від особливостей імплантації, типу плацентації і процесів адаптації материнського організму до вагітності (серцево-судинної, ендокринної, імунної систем зокрема). Так, однією з найбільш досліджених, проте найменш зрозумілих проблем формування адекватної адаптаційної реакції організму жінки на виникнення вагітності та розвиток внутрішньоутробного плода є роль імунної системи у забезпеченні процесів імплантації заплідненої яйцеклітини, розвитку хоріона, формуванні повноцінної плаценти, нормальному перебігу вагі-

тності та своєчасному розвитку пологової діяльності, а також з'ясування патогенетичних механізмів, що призводять до відхилень у фізіологічному процесі, яким є гестація [4, 5, 8].

Останнім часом посилюється зацікавленість дослідників щодо вивчення ролі біохімічних факторів плацентарного генезу у регуляції гестаційних процесів [4, 10, 13]. Ураховуючи, що для забезпечення нормального перебігу вагітності і пологової діяльності потрібне адекватне функціонування фетоплацентарної системи [1, 2, 6], роль чинників росту плаценти стає очевидною [3].

Беручи участь у процесах регуляції на етапі формування плаценти, вони забезпечують повноцінне існування системи мати–плацента–плід і є свого роду модераторами її інтегральної цілісності. Відомо, що порушення ангиогенезу на ранніх стадіях розвитку вагітності супроводжуються недостатністю першої і другої хвилі міграції й інвазії цитотрофобласта та призводять до формування тяжких форм первинної плацентарної недостатності, внутрішньоутробної загибелі ембріона/плода, передчасним пологам, розвитку гестозу та ін. [12].

Плацентарний фактор росту (Placental growth factor – PIGF або PLGF) – білок, що сприяє розвитку і зростанню ендотелію судин, є ключовою молекулою у процесі ангиогенезу. PIGF, що під час вагітності синтезується плацентою, циркулює у крові у високій концентрації за нормального перебігу вагітності та вважається високочутливим специфічним прогностичним маркером розвитку прееклампсії. Також встановлена експресія PIGF у серці, легенях, щитоподібній залозі, жировій тканині (ендотеліальними клітинами, гладком'язовими клітинами судин, клітинами запалення, клітинами кісткового мозку, нейронами). PIGF є представником сімейства судинних ендотеліальних факторів росту і чинником зростання фібробластів. На сьогодні PIGF, що за своєю структурою є глікозилітованим гомодимером, вивчений досить добре [6, 12]. Доведено його виражений ангиогенний потенціал, зокрема під час ембріогенезу [3, 15].

Біологічний ефект PIGF реалізується за допомогою активації рецепторів у судинній стінці, внаслідок чого відбувається стимуляція процесів васкуло- й ангиогенезу. Зниження концентрації PIGF у тканині трофобласта неминує призводить до порушень формування ворсин хоріона, отже, знижується доставка кисню і поживних речовин до ембріона/плода, який розвивається. Згодом закладаються умови для затримки його внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) [9, 13]. До системного материнського кровотоку PIGF надходить шляхом активного транспорту з цитотрофобласта разом з численними пептидами і гормонами, що секретуються також синцитіотрофобластом [8]. Однак найбільша цінність цього маркера васкуло- й ангиогенезу полягає у можливості виявлення патогенетично обґрунтованих закономірностей при синдромі плацентарної дисфункції (ПД), зокрема, наявність низького рівня експресії PIGF добре корелює з процесами анатомічного формування та функціонального «дозрівання» плаценти.

Порушення процесів ангиогенезу у плаценті у свою чергу зумовлює неповноцінність її компенсаторних можливостей. Зі збільшенням терміну гестації порушення функції плаценти ста-



ють більш вираженими, оскільки збільшується функціональне навантаження на неї, зокрема потреба в отриманні необхідних нутрієнтів і кисню плодом. Продемонстровано, що при ПД гіпоксія може регулювати експресію PlGF у плацентарній тканині, збільшуючи продукцію деяких рецепторів і, таким чином, ще більше посилювати дисбаланс у бік антиангіогенного стану.

Було доведено, що у жінок, вагітність у яких ускладнилась ЗВУР 3-го ступеня, рівень PlGF у крові достовірно нижче порівняно з вагітними, у яких діагностовано ЗВУР 2-го і 1-го ступенів [9, 15]. У свою чергу, зниження рівня PlGF у крові у пацієнток з ПД зумовлено зменшенням обсягу нормально функціонуючої плацентарної тканини. Це відображається у результатах плацентографії та доплерометрії, а згодом підтверджується результатами патгістологічного дослідження під час якого у великому відсотку подібних випадків діагностують гіпоплазію плаценти [9, 10].

**Мета дослідження:** оцінювання прогностичної значущості визначення рівня PlGF та його ймовірної ролі у виникненні найбільш поширених гестаційних ускладнень при багатоплідній вагітності.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження і проспективне спостереження 64 вагітних із багатоплідністю, які увійшли до основної групи. Серед них 30 жінок з монохоріальним діамніотичним типом плацентації (МХДА), 34 жінки – з дихоріальним діамніотичним типом (ДХДА). У контрольну групу увійшли 20 здорових вагітних з одноплідною вагітністю (ОВ).

Усі жінки були включені у дослідження одразу після встановлення факту настання вагітності та верифікації маткової вагітності під час трансвагінального УЗД (що у середньому становило 5 тиж ± 6 днів).

За віком, репродуктивним анамнезом, соматичною захворюваністю, клініко-лабораторними показниками на початку вагітності суттєвих розбіжностей між групами жінок виявлено не було.

Рівень PlGF у сироватці крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів моноклональних антитіл і реактивів фірми «R&D systems» (США) у терміні вагітності від 16 до 22 тиж. Оцінювання стану фетоплацентарного комплексу стандартно включало проведення динамічної фетобіометрії, плацентометрії, визначення кількості навколоплідної рідини тощо.

Доплерометрію кровотоку проводили у маткових артеріях, судинах пуповини, середньомозковій артерії плода (iv) з оцінюванням наступних параметрів: максимальної швидкості кровотоку під час систоли, ранньої шлуночкової діастолі, середньої швидкості кровотоку протягом усього серцевого циклу, індексу резистентності, пульсаційного індексу і систоло-діастолічного відношення. Загальноприйнятими лабораторними методами досліджували показники системи гемостазу (судинно-тромбоцитарної і плазмово-коагуляційної ланки).

Статистичне оброблення даних проводили із застосуванням інтегральної системи для комплексного статистичного аналізу і оброблення даних Statistica 6.0 і Microsoft Excel. Критичний рівень значущості під час перевірки статистичних гіпотез приймали рівним 0,05. Для розрахунку достовірності відмінностей у групах застосовували непараметричні критерії (Манна-Уїтні, Вілкоксона, ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В усіх жінок, яких було включено до даного дослідження, вагітність настала спонтанно. При цьому лише 21 (32,8%) жінка з основної групи і 6 (30,0%) – з контрольної планували вагітність завчасно і проходили відповідне обстеження напередодні (у тому числі на наявність запальних захворювань репродуктивної системи, інфекцій, що можуть передаватися статевим шляхом, тощо).

У даному дослідженні було підтверджено, що у розвитку гестаційних ускладнень (у тому числі при БВ) має значення не лише наявність хронічних запальних захворювань статевої системи в анамнезі, але й загострення інфекції та/або первинне інфікування у I триместрі вагітності. Тобто, саме у ті терміни, коли відбуваються імплантація, інвазія трофобласта, диференціювання ворсин хоріона та подальше формування плаценти. Тільки у 18 (28,1%) вагітних основної групи реєстрували неускладнений перебіг I триместра вагітності.

Переривання вагітності до 12 тиж відбулося у 7 (10,9%) пацієнток з багатоплідністю, а редукція (зупинка розвитку, анембріонія, елімінація) 2-го плідного яйця спостерігалася у 5 (7,8%) вагітних. Перебіг БВ у 28 (43,8%) випадках супроводжувався симптомами рецидивної загрози переривання у I і на початку II триместрів. Такі пацієнтки частіше перебували на стаціонарному лікуванні у терміни з 8-го до 28-го тиж вагітності – 22 (34,4%) вагітні. У контрольній групі випадків мимовільного переривання вагітності у I і II триместрах не зафіксовано.

У основній групі у 16 (25,0%) пацієнток під час первинного обстеження були виявлені поєднані ознаки запального процесу у піхві та каналі шийки матки, що здебільшого мало характер бактеріально-вірусних асоціацій (герпесвірусна інфекція і патогенний стафілокок, носійство цитомегаловірусної інфекції та *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis* і грибові ураження та їхні комбінації). Під час додаткового дослідження показників системи гемостазу у вагітних з багатоплідністю вже у II триместрі були зафіксовані характерні зміни у судинно-тромбоцитарній ланці: підвищення агрегації тромбоцитів у 1,2 разу у 32 (56,1%) вагітних основної групи порівняно з контрольною групою; зменшення загальної кількості тромбоцитів у периферійній крові, що у середньому становило  $168,2 \pm 22,8 \times 10^9$ /л у вагітних з БВ, а у контрольній групі –  $238,2 \pm 27,8 \times 10^9$ /л, та ін. У плазмово-коагуляційній ланці гемостазу відзначено підвищення концентрації фібриногену –  $5,6 \pm 0,2$  г/л (у контрольній групі –  $2,99 \pm 0,8$  г/л); збільшення розчинних комплексів фібриномеру до  $14,0 \pm 1,2$  мг/100 мл плазми в основній групі ( $4,0 \pm 0,4$  мг/100 мл плазми – у контрольній), скорочення активованого часткового тромбопластинового часу – до  $24,4 \pm 1,4$  с (у контрольній –  $32,4 \pm 2,6$  с).

Отже, підвищення активності коагуляційної і судинно-тромбоцитарної ланок гемостазу вже на початку вагітності може бути одним з патогенетичних механізмів розвитку плацентарної дисфункції (ПД) та прееклампсії (ПЕ) у подальшому. Ускладнення, уповільнення та, як наслідок, зменшення відтоку крові з міжворсинчастого простору є ще одним чинником ризику розвитку порушень матково-плацентарного кровообігу. Як свідчать результати проведених досліджень, на тлі істотного уповільнення циркуляції крові у міжворсинчастому просторі і подальшого підвищення тиску у матково-плацентарному колі до рівня, що перевищує системний артеріальний тиск, виникають гемодинамічні умови, які перешкоджають нормальному притоку крові по спіральних артеріях та її адекватній циркуляції з материнського боку, що, у свою чергу, є передумовою виникнення ішемії плаценти.

Під час проведення доплерометрії у 27–28 і 32–34 тиж вагітності в основній групі у 18 (31,6%) вагітних (14 з 52 жінок з прогресуючою БВ та 4 з 5 – з елімінацією одного з ембріонів у I триместрі) виявлені різного ступеня вираженості порушення кровообігу у матково-плацентарному та/або плодово-плацентарному басейнах. Антенатальна загибель одного з плодів зафіксована у 4 випадках (2 – у вагітних з МХДА двійнями, 1 – з ДХДА двійнею, та 1 – з ОВ, що утворилась внаслідок зупинки розвитку одного з плідних яєць на початку вагітності), чого не спостерігалось у контрольній групі. У результаті дослідження виявлено, що гемодинамічні порушення при багатоплідності переважно супроводжувались ЗВУР одного (10 (17,5%) вагітних) або обох плодів (4 (7,0%) вагітні).

Порушення матково-плацентарного кровообігу, основою яких є морфофункціональні зміни у басейні спіральних арте-

рій і міжворсинчастому просторі на тлі підвищення прокоагулянтного потенціалу материнської крові, призвели (передусім при монохоріальному типі плацентації) до передчасних пологів у 36 (63,2%) випадках, розвитку ПЕ середнього та важкого ступеня – у 12 (21,1%) жінок. У контрольній групі лише 2 (10,0%) вагітності закінчилися раніше 37 тиж, у 3 (15%) жінок спостерігались ознаки легкої ПЕ. Випадків внутрішньоутробної загибелі плода, ПЕ середнього та важкого ступеня, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти серед вагітних контрольної групи не зафіксовано.

Вивчення біохімічних маркерів, що можуть бути використані для прогнозування ускладнень при БВ, зокрема її дострокового переривання, базувалося на відомій ролі ендотеліального фактора росту плаценти (PIGF) у регуляції процесів інвазії трофобласта. Під час аналізу рівня PIGF у сироватці крові вагітних основної групи у термінах гестації 16–22 тиж встановлено його достовірне зниження у пацієток з передчасними пологами (154,23±16,2 пг/мл), плацентарною дисфункцією (252,14±23,4 пг/мл) і ПЕ (315,56±25,2 пг/мл) порівняно з аналогічним показником у контрольній групі (434,3±14,2 пг/мл;  $p < 0,01$ ). Отже, цілком можливо, що порушення процесів формування плаценти і регуляції плацентарного кровообігу у поєднанні зі змінами реологічних і коагуляційних властивостей крові на тлі БВ зумовлює зрештою високу частоту невиношування вагітності, ПД, ПЕ, ЗВУР, передчасних пологів тощо.

Водночас, визначення рівня PIGF у сироватці крові вагітних дозволило у певному відсотку випадків почати ранню профілактику найбільш поширених гестаційних ускладнень при БВ та корекцію виявлених розладів у термінах 16–22, 26–28 і 32–34 тиж вагітності. До запропонованої схеми профілактики і лікування зокрема входили препарати дезагрегантної дії та антикоагулянти (низькомолекулярні гепарини та низькі дози ацетилсаліцилової кислоти). Відповідно до виявлених чинників ризику з обов'язковим динамічним моніторингом показників згортальної системи крові метаболічна терапія (ангіопр-

тектори) спрямована на поліпшення мікроциркуляції, санацію та лікування запальних процесів у статевих шляхах. Подібний підхід дав можливість знизити частоту та ступінь тяжкості таких поширених при БВ ускладнень, як ПД, ПЕ, ЗВУР одного або обох плодів та пролонгувати вагітність у середньому на 3 тиж (при МХДА двійнях – до 36,4±1,4 тиж, а у випадках з дихоріальним типом плацентації – до 37,3±1,2 тиж).

Отже, як свідчать отримані попередні результати, визначення рівня плацентарного чинника росту (PIGF) у вагітних з багатоплідністю можна розглядати як ранній критерій прогнозування несприятливого результату вагітності. Використання зниження вмісту PIGF у сироватці крові вагітних для своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів у вагітних з БВ дозволяє пролонгувати вагітність і поліпшити перинатальні результати.

## ВИСНОВКИ

1. Вагітні з багатоплідністю становлять групу високого ризику розвитку передчасних пологів (63,2%), плацентарної дисфункції (31,6%), преєклампсії (21,1%).
2. Виявлення вже на початку II триместра вагітності підвищеної прокоагуляційної активності у судинно-тромбоцитарній і плазмовій ланках системи гемостазу є одним з факторів ризику і патогенетичних механізмів передчасних пологів.
3. Низький рівень PIGF у сироватці крові вагітних з багатоплідністю у випадках розвитку передчасних пологів, плацентарної дисфункції і преєклампсії ( $\leq 154,23 \pm 16,2$ ;  $\leq 252,14 \pm 23,4$ ;  $\leq 315,56 \pm 25,2$  пг/мл відповідно) порівняно з таким при одноплідній вагітності (434,3±14,2 пг/мл) є прогностично несприятливим для розвитку та подальшого прогресування цих ускладнень і негативного завершення вагітності, що підтверджується статистично ( $p < 0,01$ ).
4. Раннє і поетапне проведення патогенетично зумовленої медикаментозної корекції при низькому рівні PIGF у жінок із багатоплідною вагітністю дозволяє у низці випадків пролонгувати вагітність та поліпшити перинатальні результати.

## Биохимические маркеры роста плаценты при многоплодной беременности и их прогностическое значение А.В. Ткаченко

**Цель исследования:** оценивание прогностической значимости определения уровня фактора роста плаценты (PIGF) и его возможной роли в возникновении наиболее распространенных гестационных осложнений при многоплодной беременности.

**Материалы и методы.** Проведено изучение информативности показателя фактора роста плаценты (PIGF) в сыворотке крови 64 беременных с многоплодием (в 16–22 нед беременности) как прогностического маркера развития гестационных осложнений при многоплодной беременности. В контрольную группу вошли 20 пациенток с неосложненным течением одноплодной беременности.

**Результаты.** Доказано, что уровень PIGF в сыворотке крови у женщин с многоплодием существенно ниже ( $p < 0,01$ ) по сравнению с таковым при одноплодной беременности в случаях развития преждевременных родов, плацентарной дисфункции и преєклампсии ( $\leq 154,23 \pm 16,2$ ;  $\leq 252,14 \pm 23,4$ ;  $\leq 315,56 \pm 25,2$  пг/мл соответственно по сравнению с 434,3±14,2 пг/мл), что может служить прогностически неблагоприятным биохимическим критерием в отношении риска развития гестационных осложнений и негативных перинатальных исходов.

**Заключение.** Раннее и поэтапное проведение патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции, включающей низкомолекулярные гепарини, низкие дозы ацетилсаліцилової кислоти, ангиопротекторы, а также санацію и лечение воспалительных заболеваний половых путей, позволило снизить частоту и степень выраженности осложнений беременности и способствовало пролонгированию гестации и улучшению перинатальных исходов у женщин с многоплодием.

**Ключевые слова:** многоплодная беременность, фактор роста плаценты, профилактика преждевременных родов, преєклампсия, плацентарная дисфункция.

## Biochemical markers of placenta growth in multiple pregnancy and its predictive value A. V. Tkachenko

**The objective:** estimation of the predictive value of determining the level of growth factor of the placenta (PIGF) and its probable role in the occurrence of the most common gestational complications in multiple pregnancy.

**Materials and methods.** Level of serum placental growth factor (PIGF) was studied in 64 pregnant women with multiple pregnancy between 16 to 22 weeks of gestation to estimate the predictive significance of this indicator for the development of gestational complications. A control group consisted of 20 pregnant women with uncomplicated singleton pregnancy.

**Results.** The serum PIGF level in pregnant women with twins in cases of premature birth, placental insufficiency, and preeclampsia was significantly lower, compared to that in women with singleton pregnancy ( $\leq 154,23 \pm 16,2$ ;  $\leq 252,14 \pm 23,4$  and  $\leq 315,56 \pm 25,2$  pg/ml, respectively versus 434,3±14,2 pg/ml), so was confirmed as unfavorable biochemical marker for the further development of gestational complications in such group of patients.

**Conclusion.** The early and stepwise prescription of pharmacotherapeutic correction, which includes low molecular weight heparins, low doses acetylsalicylic acid and angioprotectors, jointly with sanitation and treatment of the genital tract inflammation, could prolong pregnancy, decrease the frequency and severity of most common complications and improve the perinatal outcomes in twins.

**Key words:** multiple pregnancy, placental growth factor, prevention of preterm delivery, preeclampsia, placental insufficiency.

Сведения об авторе

Ткаченко Андрей Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: perinatolog@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрамченко В.В., Киселев А.Г., Орлова О.О. Ведение беременности и родов высокого риска. М: МИА 2004; 400.
2. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Тютюник В.Л. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности. Пробл репрод. 1999; 6: 7–12.
3. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 4. – С. 87–95.
4. Кудинова Е.И., Боташева Т.Л., Орлов А.В., Фролов А.А., Гимбут В.С. Особенности функционирования синцитиотрофобласта и системы сосудисто-эндотелиальных факторов роста при задержке роста плода в первом и во втором триместрах беременности // Современныe проблемы науки и образования. – 2015. – № 4.
5. Кулаков В.И., Мурашко Л.М. Преждевременные роды. – М: Медицина 2002; 176.
6. Радзинский В.Е., Столько П.Я. Биохимия плацентарной недостаточности. – М: РУДН 2001; 273.
7. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М: Триада-Х 2002; 304.
8. Степанова О.И., Фураева И.П., Соколов Д.И. Влияние факторов, секретируемых тканью плаценты, на пролиферативную активность эндотелиальных клеток линии EA.hy926 // Журнал акушерства и женских болезней. Т. – 2012. LXI. Вып. 5. С. 80–85.
9. Щербина Н.А. Клинико-морфологические аспекты развития синдрома задержки роста плода / Н.А. Щербина, М.В. Макаренко // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2014. – № 3. – С. 143–147.
10. Эльжорукаева Ж.А., Линде В.А., Лысенко А.А., Кудинова Е.И., Мартыненко Е.А., Григорянц А.А. Новый взгляд на проблему развития плацентарной недостаточности // Современныe проблемы науки и образования. – 2015. – № 1.
11. Eatman D., Layas M.F., Bayorh M.A. Eplerenon suppresses salt\* induced vascular endothelial growth factor expression in kidney // Kidney Blood Press. Res. – 2010. – Vol. 33. – P. 167–173.
12. Louise C. Kenny, Michael A. Black, Lucilla Poston, Early Pregnancy Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women, Combining Clinical Risk and Biomarkers The Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) International Cohort Study // Hypertension. – 2014. – P. 644–652.
13. Santiago Garcia-Tizon Larroca, Ahmet Tayyar, Leona C. Poon, Competing risks model in screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers at 30–33 weeks' gestation // Fetal Diagn. & Ther. – 2014. – P. 36
14. Vivienne C. Ho and Guo-Hua Fong. Vasculogenesis and angiogenesis in VEGF Receptor-1 Deficient Mice // Methods Mol Biol. – 2015. – P. 161–176.
15. Willibald Hochholzer, Tobias Reichlin, Claudia Stelzig. Impact of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor serum levels for risk stratification and early diagnosis in patients with suspected acute myocardial infarction // European Heart Journal. – 2011. – P. 326–335.

Статья поступила в редакцию 08.02.2018

# Корекція змін функціонального стану ендотелію, системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у вагітних з артеріальною гіпертензією

*І.Є. Гуменна, С.М. Геряк, М.І. Швед*

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Одним із провідних механізмів розвитку артеріальної гіпертензії (АГ) та формування її ускладнень є порушення функціонування ендотелію судин. Недостатній контроль артеріального тиску (АТ) у вагітних і прогресування симптомів АГ супроводжуються активізацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та зниженням активності системи антиоксидантного захисту, наростанням дисфункції ендотелію.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності антигіпертензивного лікування у вагітних з хронічною АГ шляхом адекватної корекції активності ПОЛ та порушень функціонального стану ендотелію судин.

**Матеріали та методи.** Обстежено 64 вагітні з хронічною АГ II стадії та 2-го ступеня тяжкості, які перебували у відділенні екстрагенітальної патології на стаціонарному лікуванні у Тернопільському обласному перинатальному центрі «Мати і дитина» у 2015–2017 рр.

Усі вагітні з діагностованою хронічною АГ у I, II, III триместрах отримували профілактичні дози ацетилсаліцилової кислоти (75 мг/добу).

Вагітні I групи (22 жінки), починаючи з 20-го тижня вагітності, для стабілізації АТ призначали базову антигіпертензивну терапію, яка включала допегіт 250 мг 4 рази на добу. Пацієнткам II групи (21 жінка) додатково з 30-го тижня призначали небівололу гідрохлорид у дозі 5 мг на добу як високоселективний бета-блокатор III покоління з вазодилативними властивостями і здатністю модулювати синтез NO ендотелієм судин. У контрольну (III) групу ввійшла 21 вагітна – умовно здорові жінки з одноплідною вагітністю і без соматичної патології, зіставні за віком і термінами вагітності з пацієнтками I та II груп.

**Результати.** Базове лікування сприяє зниженню АТ та покращенню клінічних показників вагітної та плода, але не нормалізує системи ПОЛ, антиоксидантного захисту та функції ендотелію і тому не попереджує розвитку гемодинамічних ускладнень у вагітних і плода. Включення у комплексне лікування високоселективного бета-блокатора з вазодилативними властивостями за рахунок модуляції синтезу оксиду азоту небівололу гідрохлориду сприяє зниженню активності ПОЛ, підвищенню захисної здатності ферментів антиоксидантної системи, що у кінцевому результаті приводить до нормалізації АТ і попереджує розвиток порушень гемодинаміки у вагітної і плода.

**Заключення.** 1. Артеріальна гіпертензія (АГ) у вагітних супроводжується прогресивною дисфункцією ендотелію судин, яку спричинює суттєвий дисбаланс у функціонуванні системи прооксидантно-антиоксидантного захисту: рівень перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) зростає на тлі зниження активності ферментів антиоксидантного захисту.

2. Включення у базову терапію вагітних з АГ високоселективного бета-блокатора з вазодилативними властивостями сприяє зниженню активності ПОЛ, підвищенню антиоксидантного захисту, що супроводжується відновленням функції ендотелію судин та нормалізацією АТ і гемодина-

міки у системі мати–плацента–плід. Це достовірно демонструють нормалізація показників біофізичного профілю плода та оцінка КТГ плода за шкалою Fisher.

**Ключові слова:** вагітність, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, лікування.

Виношування вагітності та пологи на тлі артеріальної гіпертензії (АГ) можуть значно погіршувати стан здоров'я вагітної, а з часом спричиняти ранній розвиток та швидке прогресування гестаційних ускладнень [11]. Унаслідок АГ часто формуються тяжкі ускладнення вагітності, у першу чергу пре-еклампсія, яка знижує адаптаційні можливості організму вагітної [10]. Одним із провідних механізмів розвитку АГ та формування її ускладнень є порушення функціонування ендотелію судин. Експериментальні та клінічні дослідження підтвердили концепцію причинно-наслідкового взаємозв'язку між ендотеліальною дисфункцією і прогресуванням та розвитком ускладнень АГ [1, 2, 4]. У нормі у здорових людей функціонування ендотелію сприяє регуляції гемодинамічного гомеостазу та у фізіологічних умовах забезпечує сталість і пластичність артеріального тиску (АТ) [16]. Ендотелій судин підтримує судинний гомеостаз, здійснюючи низку найважливіших функцій: модулювання тону судин, регуляцію транспорту розчинених речовин через судинну стінку, запальних і репаративних процесів у відповідь на локальне пошкодження та ін. [4, 8, 10].

Разом з тим на сьогодні встановлено, що базовими механізмами розвитку дисфункції ендотелію є зміна синтезу і вивільнення ендотеліального оксиду азоту (NO) – одного з найбільш значущих регуляторів вазодилатації, а провідною причиною дефіциту NO при АГ вважають руйнування або захоплення NO вільними радикалами [2, 6, 9]. Надлишок вільних радикалів запускає низку хімічних реакцій, у тому числі перекисне окиснення ліпідів, інтенсивність якого в біологічних системах відображає концентрація малонового діальдегіду (МДА) [5, 10]. Рівень вільних радикалів кисню в організмі знаходиться під постійним контролем ферментних і неферментних антиоксидантних систем [11]. В умовах оксидативного стресу стимулюється утворення вільних радикалів, що інактивують NO і тим самим запускають механізм дисфункції ендотелію, яка є важливою передумовою розвитку АГ. Усе це формує хибне коло, що може посилювати патологічні зміни в організмі вагітної і провокувати розвиток ускладнень як у матері, так і плода [14, 15].

Саме це припущення стало обґрунтуванням для дослідження функціонального стану ендотелію судин у вагітних з АГ та його динаміки під впливом різних програм антигіпертензивної терапії.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності антигіпертензивного лікування у вагітних з хронічною АГ шляхом адекватної корекції активності перекисного окиснення ліпідів та порушень функціонального стану ендотелію судин.



Характеристика показників гемодинаміки та функціонального стану плода під впливом запропонованих програм лікування, M±m

Група	САТ, мм рт.ст.	ДАТ, мм рт.ст.	ЧСС, за 1 хв	Ендотеліязалежна вазодилатація (ЕЗВД), %	Середній показник оцінки КТГ за шкалою Fisher	Середній показник оцінки біофізичного профілю
I група (до лікування), n=22	156,2±2,6	108,8±3,2	86±3,0	8,0±1,4	7,68±0,9	7,00±0,7
I (після лікування), n=22	146,4±2,2*	98,6±2,4*	88±5,0*	12,4±1,6*	8,02±0,7	7,27±0,6
II (до лікування), n=21	156,8±3,6	106,4±3,2	86±3,0*	8,3±1,4	7,55±0,3	7,00±0,7
II (після лікування), n=21	132,6±2,6*	90,2±2,2*	68±4,0*	16,2±1,2	8,56±0,6	7,86±0,2
III (контрольна), n=21	118,4±2,4*	78,8±3,2	78±3,0	18,3±1,4	8,88±0,6	9,21±0,5

Примітки. 1. Підкреслені значення показників достовірно відрізняються від даних контролю; 2. \* – Дані достовірно порівняно з показниками до лікування (p<0,05).

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 64 вагітні з хронічною АГ II стадії та 2-го ступеня тяжкості, які перебували у відділенні екстрагенітальної патології на стаціонарному лікуванні у Тернопільському обласному перинатальному центрі «Мати і дитина» у 2015–2017 рр. Усім жінкам виконані необхідні клінічні дослідження, затверджені протоколами МОЗ України (№ 676 та № 384 щодо ведення вагітних з гіпертензивними розладами): клінічний аналіз крові і сечі, біохімічне дослідження крові, оцінювання рівня екскреції альбуміну з сечею для виявлення мікроальбумінурії, а також ЕКГ, ЕхоКГ, ультразвукове дослідження нирок і периферійних судин.

У дослідження були включені вагітні у II–III триместрі. Для визначення клінічної оцінки стану вагітних ураховували:

- підвищення АТ – більше 160 мм рт.ст. систолічного і понад 100 мм рт.ст. діастолічного;
- наявність гіпертрофії лівого шлуночка за даними ЕКГ, ЕхоКГ;
- потовщення інтими-медіи сонних артерій  $\geq 0,9$  мм;
- генералізоване звуження артерій сітківки;
- і/або транзиторну мікроальбумінурію та/або креатинінемію на верхній межі норми чи збільшення концентрації креатиніну у плазмі до 107–124 ммоль/л.

Для оцінювання функції ендотелію і його впливу на гемодинаміку в системі мати-плацента-плід використовували модифіковану методику за N.M. Dietz (1996) [7, 8], засновану на вимірюванні діаметра судини (за допомогою ультразвуку) і периферійного судинного опору (оклюзійна плетизмографія). Вимірювання здійснювали на ультразвуковому апараті «Aplio-MX» (фірма «Toshiba Medical System», Японія). Спочатку вимірювали діаметр плечової артерії (відстань між протилежними стінками артерії) у фазу систоли за допомогою лінійного датчика 7 МГц. Потім аускультативним способом вимірювали АТ. У манжеті нагнітався тиск, який дорівнює систолічному + 50 мм рт.ст., на 5 хв. Рівно через 5 хв манжету знімали. Вимірювання діаметра артерії проводили відразу ж і повторно через 10 хв.

Для оцінювання функціонального стану плода використовували кардіотокографію (КТГ) з оцінкою за шкалою Fisher та біофізичний профіль.

Активність процесів ліпопероксидації та системи антиоксидантного захисту оцінювали за допомогою показників, а саме – концентрації у плазмі крові ДМА (за допомогою реакції з 2-тіобарбітуровою кислотою), глутатіону (за допомогою реакції з 25% сульфосаліциловою кислотою і формуванням тіонітрофенільного аніона), дієнових кон'югат – ДК (за допомогою реакції з сумішшю гептану з ізопропіловим спиртом і визначення оптичної щільності на спектрофотометрі СФ-46), церулоплазміну – ЦП (за допомогою реакції окиснення п-фенілендіаміну), каталази (активність вимірювали за

кількістю перекису водню, розкладеного каталазою), супероксиддисмутази – СОД (за допомогою реакції з нітросинім тетразолієм) [3].

Усі вагітні з діагностованою хронічною АГ у I, II, III триместрах отримували профілактичні дози ацетилсаліцилової кислоти (75 мг/добу).

Вагітним I групи (22 жінки), починаючи з 20-го тижня вагітності, для стабілізації АТ призначали базову антигіпертензивну терапію, яка включала допегіт 250 мг 4 рази на добу. Пацієнткам II групи (21 жінка) додатково з 30-го тижня призначали небівололу гідрохлорид у дозі 5 мг на добу як високоселективний бета-блокатор III покоління з вазодилативними властивостями і здатністю модулювати синтез NO ендотелієм судин. У контрольну (III) групу ввійшла 21 вагітна – умовно здорові жінки з одноплідною вагітністю і без соматичної патології, зіставні за віком і термінами вагітності з пацієнтками I та II груп.

Біохімічні дослідження, КТГ та оцінювання біофізичного профілю виконували у 30 тиж вагітності. Клінічні результати лікування оцінювали через 4 тиж. Більшість жінок з II групи у зв'язку з клінічною ефективністю продовжили лікування до пологів.

Статистичне оброблення отриманих даних виконано у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України» у програмному пакеті Statistica (Windows, v. 10).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно із наведених у табл. 1 даних, у вихідному стані середні показники АТ у вагітних I та II груп перевищували норму і становили відповідно 156,2–156,8 мм рт.ст. – систолічний і 108,8–106,4 мм рт.ст. – діастолічний. Одночасно у цих вагітних відзначено підвищення ЧСС до 89±3 за 1 хв та достовірне зниження ендотеліальної функції периферійних судин (ЕЗВД = 8,8±1,4% проти 18,13±1,4% у контролі; p<0,05). Зазначені гемодинамічні порушення підтверджували наявність у цих жінок II стадії АГ та ознак гіпердинамічного синдрому, що становило загрозу для фізіологічного перебігу вагітності. Так, середній показник біофізичного профілю плода у вагітних становив лише 7,00±0,12 бала проти 9,21±0,15 бала у контролі; одночасно відзначали стабільно низьку оцінку ритму серцебиття плода на КТГ за шкалою Fisher 7,55–7,68±0,13 бала проти 8,88±0,16 бала; p<0,05.

Використання загальноприйнятої антигіпертензивної терапії сприяло нормалізації АТ у 9 (41%) вагітних I групи, а у 6 (27%) – достовірному зниженню АТ без його нормалізації. Дане лікування не супроводжувалось відновленням ендотеліальної функції судин та ЧСС, а також не привело до покращання показників біофізичного профілю плода.

Динаміка показників ПОЛ-АОЗ під впливом запропонованих програм лікування, М±m

Показник	До лікування (I і II групи)	Після лікування		Здорові вагітні
		I група, n=22	II група, n=21	III група, n=21
ГЛ, ум.од./мл	0,198±0,005*	0,184±0,008*	0,172±0,006*	0,162±0,007*
МДА, мкмоль/л	3,56±0,12*	3,38±0,08*	3,31±0,16*	2,88±0,06*
ДК, мкмоль/л	19,65±0,67*	18,72±0,18*	17,26±0,21	17,09±0,19*
ЦП, мг/л	211,00±7,24*	224,12±8,70	296,23±9,20*	312,97±8,35**
Каталаза, кат. ОД	25,64±0,95*	25,85±0,50*	26,94±0,52*	28,21±0,35**
СОД, од./1 мл еритроц.	51,21±2,47*	52,47±0,52*	58,66±0,91**	60,51±0,60*

Примітки. 1. \* – Різниця показників достовірна порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ); 2. \* – Різниця показників достовірна порівняно з даними до лікування ( $p < 0,05$ ).

У вагітних II групи додаткове використання небівололу гідрохлориду вже протягом 3–4 діб приводило до нормалізації систолічного та діастолічного АТ – у 18 (86,0 %), а також до суттєвого зниження АТ у решти пацієнток.

Відзначено також, що у вагітних II групи, які отримували додатково небівололу гідрохлорид, спостерігалось зниження ЧСС та відновлення ендотеліальної функції периферійних судин. Відновлення центральної кардіогемодинаміки у вагітних даної групи супроводжувалось позитивним впливом на БПП, який становив 8,86±0,12 бала (у контролі – 9,21±0,15;  $p < 0,05$ ).

Отже, отримані результати свідчать, що запропонована терапія приводила до нормалізації центральної гемодинаміки, позитивно впливала на функціональний стан ендотелію судин, що зумовлювало нормалізацію внутрішньоутробного стану плода.

Важливим також, на нашу думку, є оцінювання впливу лікування на активність систем ліпопероксидації та антиоксидантного захисту організму, позаяк саме декомпенсація останньої може спричиняти розвиток прееклампсії (тобто виникнення поєднаного гестозу) чи злоякісний перебіг АГ з формуванням ускладнень для матері чи розвитком дистресу плода [12, 13].

Як видно з даних табл. 2, вихідні параметри показників системи антиоксидантного захисту (АОЗ) і перикисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у вагітних I і II груп суттєво відрізнялись від таких у контрольній групі. Так, у всіх вагітних з АГ відзначено достовірно вищий рівень глутатіону (ГЛ) окисненого (0,198 і 0,162 ум.од./мл), вміст МДА (відповідно 3,56 та 2,88 мкмоль/мл), та ДК (19,65±0,67 ммоль/л) порівняно з даними у здорових вагітних (17,09±0,19 ммоль/л). У той самий час вже до початку лікування можна було спостерігати суттєве зниження параметрів показників системи АОЗ у вагітних з АГ порівняно зі здоровими вагітними. Зокрема вміст церулоплазміну (ЦП) до лікування у вагітних з АГ становив 211,00±7,24 мг/л, а у здорових вагітних – 312,97±8,35 мг/л, вміст каталази – 25,64±0,95 кат. ОД, у здорових вагітних 28,21±0,35 кат. ОД. Активність СОД становила відповідно 51,21±2,47 та 60,51±0,60 од./1 мл еритроц.

Під впливом запропонованої програми лікування з використанням небівололу досягнуто достовірне зниження показників активності ПОЛ та підвищення параметрів АОЗ тканин та систем організму, що демонструє достовірне зниження рівня МДА та ДК і суттєве зростання активності ЦП та СОД.

Привертає увагу, що під впливом запропонованих лікувальних програм суттєвих змін зазнали рівні проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ і системи АОЗ. Однак призначення лише метилдопи не супроводжувалось їхньою нормалізацією і тільки додавання небівололу гідрохлориду приводило до їхнього зниження, близького до контрольного рівня.

Отримані результати співпадають з даними інших дослідників [7, 13, 16], які зазначають, що недостатній контроль рівня АГ зумовлює більш виражені порушення з боку системи ліпопероксидації. Так, у групі жінок, які не досягли цільового

рівня АТ, рівень усіх продуктів ліпопероксидації (ГЛ, окиснений МДА, ДК) достовірно перевищував не лише контрольні показники, але й параметри ПОЛ у групі жінок з контрольованим нормальним АТ. Відповідно активність основних факторів антиоксидантної системи (ЦП, СОД та каталази) у жінок з досягнутим цільовим рівнем АТ була значно вищою, ніж у вагітних з недостатньою контрольованою АГ.

Зіставлення та аналіз отриманих результатів між дослідними групами, а саме – показників активності систем ПОЛ-АОЗ зі змінами функціонального стану ендотеліальної вазодилатації та показниками біофізичного профілю плода і КТГ, дозволяє зробити заключення, що активізація системи ПОЛ та зниження АОЗ організму вагітної призводить до порушення функції ендотелію судин, що в кінцевому результаті супроводжується негативним впливом на функціональний стан організму вагітної і є прогностично несприятливим фактором для перебігу вагітності та стану плода.

Таке припущення підтверджують дані літератури [6, 10, 12], які свідчать, що накопичення продуктів ПОЛ у судинній стінці і кровоносному руслі посилює судинний дисбаланс і призводить до пошкодження ендотелію, а протидіють цьому процесу ендогенні механізми АОЗ.

За результатами даних досліджень, у вихідному стані ЕЗВД у жінок I групи становила 8,0% і зростала лише до 12,4% після лікування. У вагітних, у програму лікування яких включали небівололу гідрохлорид, що володіє ендотеліймодулювальною властивістю, ЕЗВД після лікування зростала до 16,2%, що суттєво не відрізнялось від рівня ЕЗВД здорових вагітних (18,3%). Одночасно у цих самих вагітних параметри активності показників систем ПОЛ і АОЗ також перебували у динамічній рівновазі. Можна припустити, що саме зростання активності ферментів антиоксидантної системи зумовлює зниження рівня активності ПОЛ, що забезпечує структурну та функціональну стабілізацію клітинних мембран, а отже, створюються умови для відновлення гомеостатичної функції ендотелію судин вагітної та фетоплацентарного комплексу і внаслідок цього – знижується загроза розвитку ускладнень у вагітної та цитотоксичних впливів на плід.

Отже, представлена вибірка вагітних пацієнток з АГ продемонструвала, що підвищення АТ понад 160 мм рт.ст. систолічного і 100 мм рт.ст. діастолічного супроводжується гіпертрофією лівого шлуночка, потовщенням інтими-меді сонних артерій  $\geq 0,9$  мм, генералізованим звуженням артерій сітківки і/або транзитною мікроальбумінурією та/або креатинінемією до 107–124 ммоль/л. Доведено, що усі зазначені зміни можуть негативно впливати на перебіг вагітності, провокуючи ускладнення вагітності та погіршення кровообігу в системі мати-плацента-плід. Це клінічно проявляється зменшенням рухової активності плода, тенденцією до затримки внутрішнього розвитку плода чи низькою масою плода, а також погіршенням даних КТГ та зниженням кількості балів за шкалою біофізичного профілю плода.

Наявність підвищеного АТ у вагітних супроводжувалось активізацією ПОЛ та зниженням активності системи АОЗ, наростанням дисфункції ендотелію, що негативно впливало на стан плода, про що свідчили достовірно низькі показники КТГ за шкалою Fisher і низькі показники його біофізичного профілю.

Базове лікування сприяло зниженню АТ та покращанню клінічних показників вагітної та плода, але не нормалізувало системи ПОЛ, АОЗ та функції ендотелію і тому не попереджувало розвиток зниження гемодинаміки у системі мати–плацента–плід. У вагітних І групи залишались достовірно вищими показники систолічного та діастолічного АТ, ЧСС та низькими показники біофізичного профілю плода і КТГ за шкалою Fisher.

Включення у комплексне лікування вагітним ІІ групи високоселективного бета-блокатора небіволула гідрохлориду з вазодилативними властивостями за рахунок модуляції синтезу оксиду азоту сприяло зниженню активності ПОЛ, підвищенню захисної здатності ферментів АОС, що у кінцевому результаті приводило до

нормалізації АТ та ЧСС і попереджувало розвиток клінічних проявів порушень гемодинаміки у системі мати–плацента–плід.

## ВИСНОВКИ

1. Артеріальна гіпертензія (АГ) у вагітних супроводжується прогресивною дисфункцією ендотелію судин, яку спричинює суттєвий дисбаланс у функціонуванні системи прооксидантно-антиоксидантного захисту: рівень перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) зростає на тлі зниження активності ферментів антиоксидантного захисту.

2. Включення у базову терапію вагітних з АГ високоселективного бета-блокатора з вазодилативними властивостями сприяє зниженню активності ПОЛ, підвищенню антиоксидантного захисту, що супроводжується відновленням функції ендотелію судин та нормалізацією АТ і гемодинаміки у системі мати–плацента–плід. Це достовірно демонструють нормалізація показників біофізичного профілю плода та оцінка КТГ плода за шкалою Fisher.

## Коррекция изменений функционального состояния эндотелия, системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у беременных с артериальной гипертензией

*И.Е. Гуменная, С.Н. Геряк, Н.И. Швед*

Одним из ведущих механизмов развития артериальной гипертензии (АГ) и формирования ее осложнений является нарушение функционирования эндотелия сосудов. Недостаточный контроль артериального давления (АД) у беременных и прогрессирование симптомов АГ сопровождаются активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижением активности системы антиоксидантной защиты, нарастанием дисфункции эндотелия.

**Цель исследования:** повышение эффективности антигипертензивного лечения у беременных с хронической АГ путем адекватной коррекции активности ПОЛ и нарушений функционального состояния эндотелия сосудов.

**Материалы и методы.** Обследованы 64 беременные с хронической АГ II стадии и 2-й степени тяжести, которые находились в отделении экстрагенитальной патологии на стационарном лечении в Тернопольском областном перинатальном центре «Мать и дитя» в 2015–2017 гг. Все беременные с диагностированной хронической АГ в I, II, III триместрах получали профилактические дозы ацетилсалициловой кислоты (75 мг/сут).

Беременным I группы (22 женщины), начиная с 20-й недели беременности, для стабилизации АД назначали базовую антигипертензивную терапию, которая включала дозепегит 250 мг 4 раза в сутки. Пациенткам II группы (21 женщина) дополнительно с 30-й недели назначали небиволула гидрохлорид в дозе 5 мг в сутки как высокоселективный бета-блокатор III поколения с вазодилатирующими свойствами и способностью модулировать синтез NO эндотелием сосудов. В контрольную (III) группу вошла 21 беременная – условно здоровые женщины с одноплодной беременностью и без соматической патологии, сопоставимые по возрасту и срокам беременности с пациентками I и II групп.

**Результаты.** Базовое лечение способствует снижению АД и улучшению клинических показателей у беременной и плода, но не нормализует системы ПОЛ, антиоксидантной защиты и функции эндотелия и поэтому не предупреждает развития гемодинамических осложнений у беременных и плода. Включение в комплексное лечение высокоселективного бета-блокатора с вазодилатирующими свойствами за счет модуляции синтеза оксида азота небиволула гидрохлорида способствует снижению активности ПОЛ, повышению защитной способности ферментов антиоксидантной системы, что в конечном итоге приводит к нормализации АД и предупреждению развития нарушений гемодинамики у беременной и плода.

**Заключение.** 1. Артериальная гипертензия (АГ) у беременных сопровождается прогрессивной дисфункцией эндотелия сосудов, которую вызывает существенный дисбаланс в функционировании системы прооксидантно-антиоксидантной защиты: уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) повышался на фоне снижения активности ферментов антиоксидантной защиты.

2. Включение в базовую терапию беременных с АГ высокоселективного бета-блокатора с вазодилатирующими свойствами способствует снижению активности ПОЛ, повышению антиоксидантной защиты, сопровождается восстановлением функции эндотелия сосудов и нормализацией АД и гемодинамики в системе мати–плацента–плод. Это достоверно демонстрируют нормализация показателей биофизического профілю плода і оцінка КТГ плода по шкале Fisher.

**Ключевые слова:** беременность, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, лечение.

## Management of endothelial, lipid peroxidation and antioxidant systems dysfunction in pregnant women with arterial hypertension

*I. Ye. Humenna, S. M. Heryak, M. I. Shved*

One of the leading mechanisms of the development of arterial hypertension (AH) and the formation of its complications is the disruption of the functioning of the vascular endothelium. Insufficient control of blood pressure (BP) in pregnant women and progression of symptoms of AH are accompanied by activation of lipid peroxidation (LPO) and a decrease in the activity of the antioxidant defense system, the increase in endothelial dysfunction.

**The objective:** was to increase the effectiveness of antihypertensive treatment in pregnant women with chronic hypertension by adequate correction of lipid peroxidation activity and disturbances in the functional state of the vascular endothelium.

**Materials and methods.** 64 pregnant women with chronic hypertension A, II stage and 2nd degree of severity, who were in the department of extragenital pathology on inpatient treatment in the Ternopil regional perinatal center «Mother and Child» in 2015–2017 were examined. All pregnant women with diagnosed chronic AH in I, II, III trimesters received preventive doses of acetylsalicylic acid (75 mg / day).

Pregnant Group I (22 women), starting from the 20th week of pregnancy, was prescribed basic antihypertensive therapy to stabilize blood pressure, which included dopegit 250 mg 4 times a day. Patients of group II (21 women) additionally from the 30th week were assigned nebivolol hydrochloride at a dose of 5 mg per day as a highly selective beta-blocker of the third generation with vasodilative properties and the ability to modulate the synthesis of NO endothelium of the vessels. In the control group (III), 21 pregnant women – conditionally healthy women with singleton pregnancy and without somatic pathology, comparable in age and duration of pregnancy with patients of groups I and II – entered the control group (III).

**Results.** Basic treatment contributes to lowering blood pressure and improving clinical parameters in pregnant and fetus, but does not normalize LPO systems, antioxidant defense and endothelial function, and therefore does not prevent the development of hemodynamic complications in pregnant women and fetuses. Inclusion of a highly selective beta-blocker with vasodilating properties into the complex treatment due to modulation of the synthesis of nitric oxide nitrogen nebivolol hydrochloride helps reduce the activity of LPO, increase the protective ability of enzymes of the antioxidant system, which ultimately leads to normalization of blood pressure and prevention of hemodynamic disorders in the pregnant and fetus.

**Conclusion.** 1. Arterial hypertension (AH) in pregnant women is accompanied by progressive dysfunction of the vascular endothelium, which causes a significant imbalance in the functioning of the prooxidant-antioxidant defense system: the level of lipid peroxidation (LPO) increased against the background of a decrease in the activity of antioxidant defense enzymes.

2. Inclusion of a highly selective beta-blocker with vasodilative properties in the basic therapy of pregnant women with AH promotes a decrease in lipid peroxidation activity, an increase in antioxidant protection, is accompanied by restoration of vascular endothelial function and normalization of blood pressure and hemodynamics in the mother-placenta-fetus system. This is reliably demonstrated by the normalization of the biophysical profile of the fetus and the evaluation of the CTG of the fetus according to the Fisher scale.

**Key words:** pregnancy, arterial hypertension, endothelial dysfunction, lipids peroxidation, antioxidant system, treatment.

**Гуменная Ирина Евгеньевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 ДВНЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, Площадь Воли, 1; тел.: (067) 763-18-34, (050) 413-53-22. E-mail: 22\_leonora@ukr.net

**Геряк Светлана Николаевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 ДВНЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, Площадь Воли, 1; тел.: (050) 377-43-17

**Швед Николай Иванович** – Кафедра неотложной и экстренной медицинской помощи ДВНЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины», 46001, г. Тернополь, Площадь Воли, 1; тел.: (050) 978-31-35

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авраменко Т.В., Коломійченко Т.В., Янюта Саар М. Застосування Тівортину у комплексному лікуванні вагітних з хронічною артеріальною гіпертензією / Здоровье женщины. – 2012. – № 4 (70). – С. 62–65.
2. 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.
3. Дубинина Е.Е., Сальникова А.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // Лаборат. дело. – 1983. – № 3. – С. 30–33.
4. Запорожан В.М., Луцкер О.Л., Коньков Д.Г., Галич С.Р. Спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності. Патенти України. Номер патенту: 77984. Заявлено: 19.06.2012. Опубліковано: 11.03.2013.
5. Медведь В.І. Вибрані лекції з екстрагенітальної патології вагітних. – К., 2010. – С. 10–240.
6. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії // Наказ МОЗ України № 384 від. 24.05.2012. – К., 2012.
7. Пристром А.М., Пацеев С.В., Примакова А.М., Фомин О.Ю. Место небиволола среди бета-адреноблокаторов в лечении мягкой (умеренной) артериальной гипертонии у беременных / Медицинские новости № 2; 2013: 70–75.
8. Dietz N.M., Engelke K.A., Halliwill J.R., Proctor D.N., Joyner M.J. Contribution of nitric oxide and prostaglandins to reactive hyperemia in human forearm. J. Appl. Physiol. 1996; Oct; 81(4): 1807–1814.
9. «Hypertension in Pregnancy», The American College of Obstetrician and Gynecologists, Task Force, 2013; <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>.
10. Trends in maternal mortality: 1990 to 2015: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization; 2015.
11. Montezano AC, Touyz RM. Oxidative stress, Nox, and hypertension: Experimental evidence and clinical controversies. Ann Med. 2012; 44 (Suppl 1): S2–16. [PubMed]
12. Rodrigo R, González J, Paoletto F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. Hypertens Res. 2011;34:431–40. [PubMed]
13. Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension: Current concepts. Curr Hypertens Rep. 2010;12:135–42. [PubMed]
14. Lowe SA, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA, Paech M, Said JM. The Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand Guideline for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Sydney. SOMANZ. 2014 <https://somanz.org/documents/HTPregnancyGuidelineJuly2014.pdf>
15. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension; «Hypertension in Pregnancy»; [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Guidelines/publications/AHWeb\\_EM\\_Hypertension\\_2013.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/publications/AHWeb_EM_Hypertension_2013.pdf)
16. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. Laura A. Magee, M.D., Peter von Dadelszen, M.B., Ch.B., D.Phil., Evelyne Rey, M.D., Susan Ross, M.B.A., Ph.D., Elizabeth Asztalos, M.D., Kellie E. Murphy, M.D., Jennifer Menzies, M.Sc., Johanna Sanchez, M.I.P.H., Joel Singer, Jan 29, 2015 – Original Article.. N Engl J Med 2015; 372:407–417 January 29, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1404595

Статья поступила в редакцию 06.03.2018



# Профилактика и лечение вульвовагинальных инфекций в постменопаузе

Н.К. Никифоровский<sup>1</sup>, В.Н. Покусаева<sup>1</sup>, Т.В. Молчанова<sup>2</sup>, Н.В. Габор<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Российская Федерация

<sup>2</sup>Женская консультация Перинатального центра, Смоленск, Российская Федерация

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2013, т. 12, №5, с. 16-20

**Цель.** Определение эффективности использования лекарственной формы комплексного препарата Полижинакс-Вирго в лечении и профилактике вульвовагинальных инфекций в постменопаузе.

**Пациенты и методы.** Проведено рандомизированное когортное исследование, включавшее 68 женщин в постменопаузе с показаниями для санации влагалища. Всем больным выполнено микроскопическое исследование мазка из влагалища, расширенное кольпоскопическое и цитологическое исследование, определение кислотности (рН) влагалищного содержимого. Локальная антибактериальная терапия осуществлялась с использованием Полижинакс-Вирго или Полижинакс в вагинальных капсулах. Оценивалась эффективность лечения и приемлемость формы Вирго на основании субъективных ощущений пациенток и объективной регистрации нежелательных лекарственных реакций.

**Результаты.** На фоне лечения неспецифического кольпита с использованием обеих форм препарата Полижинакс у всех больных отмечена положительная лабораторная динамика (уменьшение лейкоцитарной реакции, снижение рН). При проведении кольпоскопического исследования картина атрофии сохранялась, но уменьшилась кровоточивость, исчезли воспалительные изменения. Эффективность формы Полижинакс-Вирго (18 из 21 – 85,7%) в отношении купирования субъективных симптомов неспецифического кольпита сравнима с аналогичным по составу препаратом в форме вагинальных капсул (16 из 18 – 88,9%) ( $p > 0,05$ ). Треть женщин отметили более удобное, по сравнению с вагинальными свечами, использование формы Вирго. Это обусловлено отсутствием дискомфорта, связанного с введением препарата при выраженной сухости слизистой оболочки, а также жидких выделений, присущих другим влагалищным формам препаратов.

**Заключение.** Полижинакс имеет высокую эффективность при лечении неспецифических кольпитов в постменопаузе. Форма Полижинакс-Вирго позитивно оценивается пациентками, что позволяет рекомендовать ее для терапии и профилактики вульвовагинальных инфекций на фоне атрофических изменений влагалища в постменопаузе, особенно для тех пациенток, которые испытывают дискомфорт при введении других влагалищных форм лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** вульвовагинальная инфекция, Полижинакс, постменопауза.

Нормальная микробная флора влагалища зависит от уровня эстрогенов и содержания гликогена в эпителиальных клетках, числа лактобацилл, кислотности среды. У здоровых женщин репродуктивного возраста значения рН влагалищного содержимого находятся в пределах 3,5–5,5, что обеспечивается лактобациллами, превращающими глюкозу в молочную кислоту. Последняя образуется из гликогена клеток многослойного плоского эпителия, попадающих после слущивания в просвет влагалища. Для женщин в постменопаузе характерен прогрессирующий дефицит эстрогенов, провоцирующий атрофию влагалищного эпителия: его истончение, уменьшение

числа слоев, появление кровоизлияний, участков, лишенных эпителиального покрова. Гипоэстрогения ведет к дефициту гликогена и, как следствие, к щелочной реакции влагалищного секрета, способствующей размножению разнообразной аэробной и анаэробной флоры. Клинически это проявляется сухостью влагалища, зудом, диспареунией [1–3].

У большинства пациенток, несмотря на такие яркие клинические проявления, воспалительные реакции отсутствуют, а влагалищный биотоп соответствует условному нормоценозу для данной возрастной группы. Поэтому патогенетическое лечение урогенитальных расстройств, связанных с возрастным дефицитом эстрогенов, прежде всего, подразумевает назначение локальной заместительной гормональной терапии. Назначение эстрогенов способствует восстановлению экологии влагалища, препятствует развитию вагинальной инфекции [4].

Однако в ряде случаев на фоне атрофических изменений эпителия появляется воспалительная реакция, связанная с персистенцией патогенных микроорганизмов. Увеличивается количество лейкоцитов в вагинальном содержимом (до 20–25 и более в поле зрения), значимо меняется уровень колонизации биотопа условно-патогенными микроорганизмами. Подобное состояние, характеризующееся как смешанный кольпит, в постменопаузе регистрируется у 1–3% женщин [5–7].

Параллельно с гормональными препаратами таким пациенткам необходимо назначение антимикробных средств [8]. Обосновано использование антибактериальных препаратов и перед проведением различного рода оперативных, в том числе и диагностических вмешательств. Так как даже незначительные изменения микроценоза влагалища в постменопаузе могут способствовать развитию послеоперационных осложнений, местная профилактика позволяет предупредить большую часть этих проблем [9].

Выбор лекарственной формы (таблетки, влагалищные кремы, суппозитории) диктуется патофизиологическими особенностями вульвы и влагалища в постменопаузе, а также, в значительной степени, индивидуальной приемлемостью способа введения. В связи с тем, что слизистая оболочка половых органов сухая и легко травмируется, предпочтение должно отдаваться щадящим «мягким» формам препаратов [10]. Аналогичные требования предъявляются и к средствам, используемым с целью профилактики вульвовагинальных инфекций перед проведением гинекологических вмешательств и операций у больных старшей возрастной группы. Кроме того, имеется еще одна категория женщин, у которых использование твердых вагинальных форм препаратов достаточно проблематично. Это пациентки с выраженным пролапсом гениталий.

Сказанное выше явилось предпосылкой для проведения исследования по поиску наиболее удобных форм препаратов для местного применения с целью профилактики и лечения вульвовагинальных инфекций в постменопаузе. Мы предположили, что такими качествами может обладать эмульсия для интравагинального введения Полижинакс-Вирго. Данный препарат зарегистрирован в Российской Федерации в качестве средства с антибактериальным и противогрибковым

действием для местного применения в гинекологии при лечении неспецифических и смешанных вагинитов, вульвовагинитов, цервикавагинитов, а также в профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний перед хирургическим вмешательством в области половых органов. Кислая среда эмульсии (рН=4,8), с нашей точки зрения, дает препарату дополнительные преимущества при использовании у женщин постменопаузального возраста. Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом Смоленской государственной медицинской академии (2012 г.).

**Цель исследования** – определить эффективность использования лекарственной формы комплексного препарата, содержащего неомицина сульфат 35 тыс. МЕ + полимиксина В сульфат 35 тыс. МЕ + нистатин 100 тыс. МЕ в форме эмульсии для интравагинального введения в капсулах (Полижинакс-Вирго) для лечения и профилактики вульвовагинальных инфекций в постменопаузе.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

Нами выполнен анализ результатов обследования 68 женщин. Критерии включения: период постменопаузы, необходимость назначения локальной антибактериальной терапии. Критерии исключения: наличие инфекций, передаваемых половым путем, а также отказ пациентки от участия в исследовании.

Возраст обследованных пациенток варьировал от 49 до 67 лет (средний возраст – 53,4±6,2 года). Продолжительность постменопаузы 1–5 лет отмечена у 49 женщин (72,1%), более 5 лет – у 19 (27,9%). Ранее опыт использования локальных лекарственных форм терапии влагалищных инфекций имели 52 (76,5%) женщины.

Предварительно всем пациенткам была предоставлена полная информация об исследовании, после чего они оформили специально разработанную форму «Согласия на участие в научном исследовании».

Все обследованные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 40 пациенток с клинико-лабораторными симптомами неспецифического кольпита, 2-ю – 28 женщин, у которых предполагалось проведение гинекологических операций: у 17 – гистероскопия и диагностическое выскабливание матки, у 4 – пластические операции, связанные с пролапсом гениталий, у 6 – абдоминальная и у 1 – влагалищная гистерэктомия. 1-я группа была дополнительно разделена на подгруппы: А – 22 женщины, получавшие Полижинакс Вирго, и В – 18 пациенток, использовавшие Полижинакс. Распределение осуществлялось методом простой рандомизации (четные-нечетные номера регистрационных карт).

Основные этапы обследования проводились согласно существующим стандартам помощи гинекологическим боль-

ным с урогенитальными расстройствами в постменопаузе, в том числе всем больным проведено микроскопическое исследование мазка из влагалища, расширенное кольпоскопическое и цитологическое исследование, определение кислотности (рН) влагалищного содержимого.

Дозирование препарата проводилось согласно прилагаемой инструкции: по 1 капсуле интравагинально на ночь, курс лечения Полижинаксом-Вирго, независимо от показаний, 6 дней, Полижинакс в вагинальных капсулах с целью лечения – 12 дней.

Эффективность лечения вульвовагинальных инфекций оценивалась у пациенток 1-й группы (n=40) с последующим сравнением данных в 1А и 1В подгруппах. Изучение приемлемости применения данного препарата проводилось у пациенток подгруппы 1А (n=22) и 2-й группы (n=28) на основании их субъективных ощущений и объективной регистрации нежелательных лекарственных реакций.

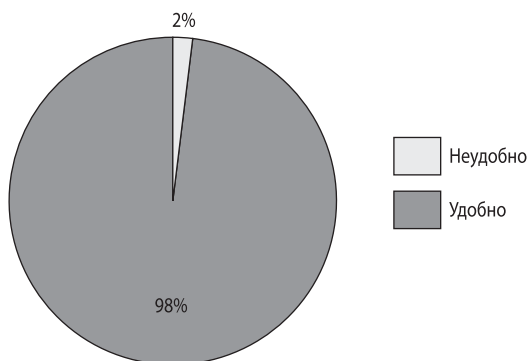
Нужно отметить, что исходя из поставленной цели, мы проанализировали приемлемость и эффективность Полижинакса-Вирго в отношении купирования симптомов неспецифического воспаления: прекращение выделений, снижение количества лейкоцитов во влагалищном содержимом. Оценка проводилась без поправки на использование каких-либо методов заместительной гормональной терапии.

Статистический анализ проводился по методикам, изложенным в руководствах по анализу медико-биологических данных [11]. В описательной статистике использовались абсолютные значения и их процентное отношение. Связанные выборки анализировались с помощью знакового рангового теста Вилкоксона. Для определения разницы показателей использовались U-критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера, критерий Стьюдента. Уровень значимости при проведении статистического анализа определен р<0,05. Автоматизация вычислений производилась с использованием программы Excel.

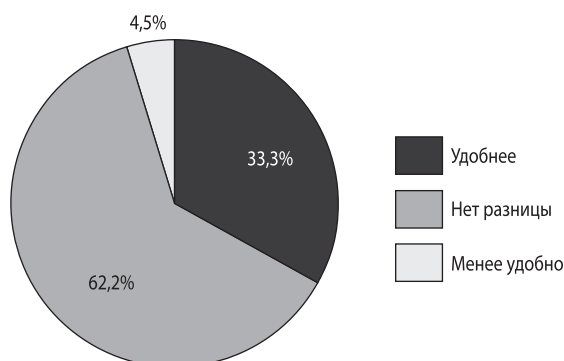
**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Переносимость препарата оценивалась по развитию нежелательных лекарственных реакций. В нашем исследовании одна пациентка после первой инстилляций Полижинакса-Вирго отметила жжение в области вульвы в течение первого часа после введения. В данном случае показанием для назначения явилась предоперационная профилактика перед диагностическим выскабливанием матки, клинических проявлений кольпита не было. При осмотре женщины на следующий день объективных подтверждений непереносимости не выявлено. Однако пациентка предпочла воздержаться от дальнейшего приема лекарственного препарата.

Дополнительно приемлемость использования оценивалась и по уровню комфорта введения. Для этого исполь-



**Рис. 1. Субъективная оценка удобства применения препарата Полижинакс-Вирго пациентками (n=50)**



**Рис. 2. Удобство применения Полижинакса-Вирго в сравнении с влагалищными свечами (%)**

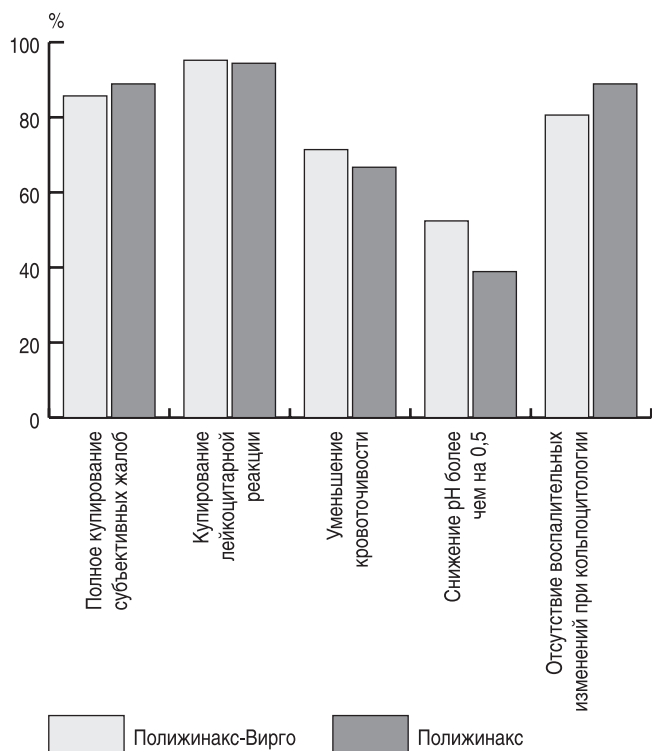


Рис. 3. Эффективность препарата Полижинакс-Вирго и вагинальных капсул Полижинакс для купирования симптомов неспецифического кольпита

зовались критерии «удобно» или «неудобно» (рис. 1). Из 50 женщин, получавших в ходе исследования Полижинакс-Вирго, только 1 (2,0%) оценила форму введения как неудобную. В силу двигательной скованности (ожирение и тяжелый артрит) пациентка сочла использование препарата в форме гинекологических инстилляций неудобным, поэтому перешла на привычный способ введения Полижинакса в виде вагинальных капсул. Остальные женщины описали форму введения как удобную.

Дополнительно для сравнения удобства введения различных форм препаратов для локальной терапии мы предложили пациенткам, уже имевшим опыт лечения влагалищными свечами (45 из 50), использовать критерии «удобнее, чем свечи», «нет разницы со свечами», «менее удобно, чем свечи». Треть женщин отметили более удобное, по сравнению с ва-

гинальными свечами, использование, что обусловлено двумя причинами. Прежде всего, это отсутствие какого-либо дискомфорта, связанного с введением препарата при выраженной сухости слизистой оболочки. Кроме того, все опрошенные отметили, что после введения Полижинакса-Вирго нет жидких выделений, присущих другим влагалищным формам препаратов (рис. 2).

В отношении купирования воспалительной реакции при лечении неспецифического кольпита Полижинакс-Вирго показал эффективность, сравнимую с аналогичным по составу препаратом в форме вагинальных капсул (рис. 3).

Субъективные ощущения (зуд, жжение) и патологические выделения из влагалища были купированы у 18 из 21 (85,7%) пациентки подгруппы 1А, получившей полный курс лечения, и у 16 из 18 (88,9%) – в 1В ( $p > 0,05$ ). Остальные, хотя у них сохранялся некоторый дискомфорт в области наружных гениталий, отмечали значительное субъективное улучшение. В отношении лабораторных критериев неспецифического воспаления также отмечалась позитивная динамика. Анализ с использованием ранговых корреляций показал значимый сдвиг в сторону улучшения: достоверно уменьшился лейкоцитоз и увеличилась кислотность вагинального содержимого. У большинства после лечения при микроскопии во влагалищном мазке определялась только палочковая флора, реже – смешанная или кокковая флора. При проведении кольпоскопического исследования картина атрофии сохранялась, но уменьшилась кровоточивость, в т.ч. контактная, практически у всех купировались воспалительные изменения.

При сравнении результатов лечения в подгруппах достоверных отличий не выявлено.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированный препарат Полижинакс (неомицина сульфат 35 тыс. МЕ + полимиксина В сульфат 35 тыс. МЕ + нистатин 100 тыс. МЕ) как в форме вагинальных капсул, так и в форме эмульсии для интравагинального введения (Полижинакс-Вирго) имеет высокую эффективность при лечении неспецифических кольпитов в постменопаузе.

Форма Вирго позитивно оценивается пациентками с атрофическими изменениями влагалищной стенки, а больше трети находят ее более комфортной в использовании, чем вагинальные свечи. Все это позволяет рекомендовать препарат Полижинакс-Вирго для терапии и профилактики вульвовагинальных инфекций на фоне атрофических изменений влагалища в постменопаузе, особенно для тех пациенток, которые испытывают дискомфорт при введении других влагалищных форм лекарственных препаратов (капсул, таблеток, свечей).

### Prevention and treatment of vulvovaginal infections in postmenopause

N.K. Nikiforovskiy, V.N. Pokusaeva, T.V. Molchanova, N.V. Gabor

**The objective.** To determine the effectiveness of using the medicinal form of the complex preparation Polygynax Virgo in treatment and prevention of vulvovaginal infections in postmenopause.

**Patients and methods.** A randomized cohort study included 68 postmenopausal women with indications for antiseptic cleansing of the vagina. All patients underwent microscopic examination of vaginal smears, extended colposcopic and cytological examination, detection of the acidity (pH) of vaginal contents. Local antibacterial therapy was performed with the use of Polygynax Virgo or Polygynax in vaginal capsules. Assessment of the effectiveness of treatment and acceptability of the Virgo form was based on subjective sensations of the patients and objective recording of adverse drug reactions.

**Results.** Against the background of treatment of nonspecific colpitis using the both forms of Polygynax, positive laboratory dynamics was

noted in all patients (decrease of the leukocytic reaction, lower pH). In colposcopic examination, the picture of atrophy remained but bleeding decreased and inflammatory changes disappeared. The effectiveness of the Polygynax Virgo form (18 of 21 – 85,7%) with respect to coping with subjective symptoms of nonspecific colpitis is comparable with a similar in composition drug in the form of vaginal capsules (16 of 18 – 88,9%) ( $p > 0,05$ ). One third of the women noted a more convenient, as compared with vaginal suppositories, use of the Virgo form. This is conditioned by the absence of discomfort associated with introduction of the drug in case of marked dryness of the mucous membranes, and also with fluid discharge associated with other vaginal forms of drugs.

**Conclusion.** Polygynax is highly effective in treatment of nonspecific colpitis in postmenopause. The Polygynax Virgo form is positively assessed by patients, which makes it possible to recommend it for therapy and prevention of vulvovaginal infections against the background of atrophic changes in the vagina in the postmenopausal period, especially in patients who feel discomfort when introducing other vaginal forms of medication.

**Key words:** vulvovaginal infection, postmenopause.

Сведения об авторах

**Никифоровский Николай Константинович** – Кафедра акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики Смоленской государственной медицинской академии, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28

**Покусаева Вита Николаевна** – Кафедра акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики Смоленской государственной медицинской академии, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28; тел.: (4812) 38-1351

**Молчанова Татьяна Васильевна** – Женская консультация Перинатального центра г. Смоленска, 214020, г. Смоленск, ул. Шевченко, 52; тел.: (4812) 55-0314

**Габор Наталья Вячеславовна** – Женская консультация Перинатального центра г. Смоленска, 214020, г. Смоленск, ул. Шевченко, 52; тел.: (4812) 55-0314

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. CaNeja-Agius J, Muscat-Baron Y, Brincat MP. Estrogens and the intervertebral disc. *Menopause Int.* 2009;15(3):127–30.
2. Petersen EE. Infections in Obstetrics and Gynecology: textbook and atlas. New York: Thieme; 2006, 260.
3. Romanik M, Wojciechowska-Wieja A, Martirosian G. Aerobic vaginitis-diagnostic problems and treatment. *Ginekol Pol.* 2007;78 (6):488-9.
4. Твердикова МА, Гависова АА. Обоснование применения эстрогенных препаратов в перименопаузальном периоде. *Русский медицинский журнал.* 2010;19:1210-5.
5. Есефидзе ЖТ. Клиника, диагностика и лечение атрофического вагинита в постменопаузе. *Русский медицинский журнал.* 2001;9(9):370-4.
6. Серов ВН, Жаров ЕВ, Перепанова ТС, Хазан ПЛ, Голубева ОН. Современная патогенетическая терапия урогенитальных расстройств в постменопаузе. Пособие для врачей. М., 2008.
7. Тюпонник ВЛ, Михайлова ОИ, Меджидова МК. Неспецифический вагинит: этиология, патогенез, клиника, диагностика, современные принципы лечения. *Акушерство и гинекология.* 2011;7-2:92-6.
8. Протопопова ТА. Влажливые инфекции. *Русский медицинский журнал.* 2012;21:1102-6.
9. Стрижаков АН, Давыдов АИ, Буданов ПВ. Профилактика и превентивная терапия инфекционно-воспалительных осложнений внутриматочной хирургии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2003;2(4):5-7.
10. Ледина АВ, Куликов АЮ. Комплексное лечение и профилактика эстрогензависимых урогенитальных расстройств: клинические аспекты и фармакоэкономический анализ. *Фармакоэкономика.* 2009;1:13-8.
11. Герасимов АН. Медицинская статистика. Учебное пособие. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2007; 480.

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 гинекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

**Показання.** Лікування вагітиту, 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 абортom, 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 діб, профілактичний курс – 6 діб. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.



# Диагностическая значимость рентгенологических (радиологических) методов исследования у девочек и женщин с гиперпролактинемией различного генеза

А.В. Рзаева, М.Д. Султанова, Э.М. Алиева, А.Я. Будагова, Ф.Ю. Аббасова

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

**Цель исследования:** определение информативности рентгенологических (радиологических) методов исследования у девочек и женщин с гиперпролактинемией (ГП).

**Материалы и методы.** Обследовано 92 девочки и женщины с ГП. Исследование включало клинические, рентгенологические, радиологические и лабораторные методы.

**Результаты.** По данным рентгенологической краниографии у 75% больных с ГП патологий не обнаружено, у 19,6% отмечались «сомнительные» рентгенологические признаки патологии турецкого седла: удвоение контуров седла, уплотнение твердых мозговых оболочек в лобно-теменной области, расширение каналов, склерозирование турецкого седла, уплотнение твердых мозговых оболочек в задней части турецкого седла, усиление сосудистого рисунка в области свода черепа. У 5,4% обследуемых обнаружены органические изменения в области турецкого седла. Наличие «сомнительных» и патологических рентгенологических проявлений турецкого седла были показаниями для проведения магнитно-резонансной томографии.

**Заключение.** Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволило выявить микроаденому у 4,3% больных с гиперпролактинемией, макроаденому – у 1,1%, синдром «пустого» турецкого седла – у 2,2%, что позволило считать МРТ высокоинформативным методом для диагностики патологических образований гипофиза.

**Ключевые слова:** гиперпролактинемия, турецкое седло, рентгенологическая краниография, магнитно-резонансная томография, микроаденома, макроаденома, синдром «пустого» турецкого седла.

Гиперпролактинемия (ГП) является одной из причин нарушения репродуктивной функции, существенно влияющей на частоту бесплодного брака. Для диагностики причин возникновения ГП важным является применение рентгенологических и современных радиологических исследований. По данным литературы, применение рентгенологической краниографии позволяет определить размеры, структуру, конфигурацию, толщину, контуры турецкого седла [2, 3, 8, 9].

По данным И.И. Дедова и соавторов [1], при рентгенологической краниографии определяются ранние рентгенологические проявления патологии турецкого седла. Изменения боковых, переднезадних размеров турецкого седла являются результатом наличия патологических процессов, вызывающих гиперпролактинемию, включая наличие интраселлярных опухолей, макроаденомы гипофиза, синдрома «пустого» турецкого седла.

По данным М.О. Thorne и соавторов [11], проведение рентгенологической краниографии позволяет дифференцировать нормальные и патологические изменения турецкого седла. К нормальным и патологическим рентгенологическим показателям турецкого седла относятся:

- наличие при боковой проекции единого контура, ровного дна, отсутствие выпячиваний при переднезадней проекции является физиологической нормой (степень деформации В0);

- удвоение контура менее 1 мм при боковой проекции, наличие наклона менее 1 мм при переднезадней проекции является состоянием, приближенным к норме (степень деформации В1);

- удвоение контура турецкого седла от 1–3 мм, выпячивание менее 3 мм при боковой проекции, наклон 1–3 мм при переднезадней проекции отражает наличие патологии турецкого седла (степень деформации В2);

- выпячивание турецкого седла более 3 мм при боковой проекции, асимметрия более 3 мм при переднезадней проекции также являются проявлениями патологии турецкого седла (степень деформации В3);

- наличие двойного контура на всем протяжении и асимметрии более 3 мм при переднезадней проекции отражает наличие патологии турецкого седла (степень деформации В4);

- увеличение всех параметров турецкого седла (ша-рообразное седло) является отражением наличия образования в области турецкого седла (степень деформации В5);

Следует отметить, что проведение рентгенологической краниографии у женщин с ГП позволяет выделить нормальное состояние, «сомнительные» и патологические изменения турецкого седла.

«Сомнительные» и патологические изменения турецкого седла по данным рентгенологической краниографии являются показаниями для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая позволяет визуализировать инфундибулярную ямку III желудочка гипофиза, определить минимальные структурные изменения гипофиза, гиперплазию, наличие кровоизлияний в опухоли, кистозные изменения. Для улучшения диагностических возможностей МРТ применяют контрастную жидкость, что позволяет достаточно точно диагностировать аденому гипофиза [4, 5, 7, 10].

Установлено, что при применении МРТ в диагностике патологических изменений гипофиза отмечается высокая точность, минимальное снижение патологических влияний МРТ, отсутствие влияния ионизирующего облучения. Это позволяет использовать данный метод в динамике проводимого лечения ГП.

При проведении МРТ определяются переднезадний, коронарный (высота), аксиальный размеры гипофиза. Значения его переднезаднего – 5–13 мм, коронального – 6–8 мм, аксиального – 3–5 мм размеров являются нормативными показателями гипофиза [2, 8, 9].

Исходя из актуальности данной проблемы, определена цель настоящего исследования.

**Цель исследования:** определение диагностической значимости рентгенологического (радиологического) метода у девочек и женщин с ГП различного генеза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходя из цели исследования, обследовано 92 девочки и женщины с ГП. Всем обследуемым, наряду с клиническими обследованиями, были проведены лабораторные, гормональные, ультразвуковое, рентгенологические (радиологические) методы исследования.

При проведении настоящего исследования у всех девочек и женщин определяли уровень пролактина с учетом факторов и состояний, влияющих на его показатели. Были исключены:

- время пробуждения от сна;
- пища, богатая белками;
- стресс;
- половой акт;
- раздражение соска грудной железы;
- физическое напряжение;
- повреждение грудной клетки;
- гинекологическое обследование;
- обследование грудной железы.

Забор крови для определения уровня пролактина проводили на 5–7-й день менструального цикла в 9–10 ч утра.

Всем обследуемым была проведена рентгенологическая краниография. Обследование проводили в положении лежа или стоя. Для хорошей визуализации исследование проводили с учетом полипозиции и полипроекции. При этом оценивали стандартные проекции турецкого седла:

- переднелобноносовая проекция;
- правая и левая боковая проекция (обзорная и прицельная) для определения размеров и формы турецкого седла, формы и размеров черепа;
- переднезадняя проекция.

Во всех проекциях расстояние до фокуса рентгеновской трубки составляло 60 см. При проведении рентгенологических исследований турецкого седла определяли размеры, формы, контуры и состояние стенок. При проведении исследования на пациентке не должно быть инородных объектов: сережек, заколок, очков.

При проведении рентгенологической краниографии были определены: сагиттальный (переднезадний) размер турецкого седла – 9–15 мм (в норме 12 мм), вертикальный размер – 7–12 мм (в норме 9 мм).

Рентгенологическими проявлениями опухолей гипофиза является наличие:

- локального и тотального остеопороза в стенках турецкого седла;
- локальной и тотальной атрофии стенок турецкого седла;
- локального и тотального истончения трапециевидного выступа турецкого седла;
- неровности контуров внутренней поверхности турецкого седла.

Исследование проводили на универсальном рентгенологическом аппарате с дистанционным управлением SHIMADZU FLEXAVISION. Интерпретацию полученных заключений выполняли на аппарате FUJIFILM CAPSULA.

При проведении настоящего исследования доза облучения составила 0,03–0,06 мЗв.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной рентгенологической краниографии было установлено, что из 92 девочек и женщин у 69 (75%) патологии обнаружено не было. У 18 (19,6%) отмечались наличие «сомнительных» рентгенологических проявлений. У 5 (5,4%) были определены органические поражения турецкого седла.

У 75% девочек и женщин с ГП по данным рентгенологической краниографии определялись нормальные размеры турецкого седла: сагиттальный – 12,6±0,7 мм, вертикальный

– 9,5±0,11 мм, обычная форма и размеры черепа, ровные и четкие контуры свода черепа, обычная форма и размеры турецкого седла. Данные показатели были рентгенологическими критериями отсутствия патологии турецкого седла.

У 18 (19,6%) девочек и женщин определялись «сомнительные» изменения турецкого седла, включая удвоение контуров, уплотнение твердой мозговой оболочки в лобно-теменной области, расширение каналов, склерозирование в области турецкого седла, наличие уплотнения твердой мозговой оболочки позади турецкого седла, усиление сосудистого рисунка в области свода черепа.

У 5 (5,4%) определялись патологические рентгенологические показатели турецкого седла. К ним относились – увеличение размеров турецкого седла, наличие различной степени выраженности деформации, удвоение контуров и их выпячивание до 3 мм, шаровидная форма турецкого седла.

При проведении настоящего исследования наличие у больных с ГП «сомнительных» и патологических рентгенологических изменений турецкого седла были показаниями для проведения МРТ.

По данным МРТ у 16 больных контуры гипофиза были ровными, корональный размер гипофиза составил 7,0±0,2 мм. Отмечалось также наличие естественного, гомогенного сигнала интенсивности. У этих женщин в анамнезе выявлены стресс, эмоциональная лабильность, испуг, психическая травма, наличие воспалительных процессов мозговых оболочек. Данные больные были отнесены к группе с нейрогенной формой ГП.

У 2 больных в области стенок турецкого седла наряду с деструктивными изменениями отмечались: увеличение размеров, деформация гипофиза в форме полумесяца, наличие сигнала низкой интенсивности в режиме T1W, наличие сигнала высокой интенсивности в режиме T2W, асимметричное расположение супраселлярной цистерны с внедрением в полость турецкого седла, истончение и удлинение воронки гипофиза, что являлось проявлением синдрома «пустого» турецкого седла.

У 4 больных в правой и левой половине гипофиза определяли микроаденому со слабым и поздним накоплением контрастного вещества. Корональный размер гипофиза составил 8,0±0,05 мм, аксиальный размер – 12,5±0,02 мм, переднезадний – 13,25±0,07 мм.

У одной больной определяли макроаденому, заполняющую область турецкого седла, с тенденцией роста по направлению к супраселлярной цистерне с переднезадним размером 9 мм, с корональным – 17 мм, аксиальным размером – 14 мм. Данная опухоль охватывала интракавернозный сегмент внутренней сонной артерии на 180° и имела тенденцию к росту к области воронки гипофиза.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, наличие гиперпролактинемии у девочек и женщин является показанием к проведению рентгенологической краниографии, которая считается скрининговым методом исследования.

Наличие у 19,6% больных «сомнительных» рентгенологических признаков патологии турецкого седла, включая удвоение контуров, уплотнение твердой мозговой оболочки в лобно-теменной области, расширение каналов, склерозирование в области турецкого седла, наличие уплотнения твердой мозговой оболочки позади турецкого седла, усиление сосудистого рисунка в области свода черепа и патологических рентгенологических показателей у 5,4% больных является показанием к проведению магнитно-резонансной томографии, выявившей у 4,3% пациенток микроаденому, у 1,1% – макроаденому, у 2,2% – наличие синдрома «пустого» турецкого седла.

**Діагностична значущість рентгенологічних (радіологічних) методів дослідження у дівчаток і жінок з гіперпролактинемією різного генезу**  
**А.В. Рзаєва, М.Д. Султанова, Е.М. Алієва, А.А. Будагова, Ф.Ю. Аббасова**

**Diagnostic significance of x-ray and radiological investigations in girls and women with hyperprolactinemia of various genesis**  
**A.V. Rzaeva, M.D. Sultanova, E.M. Aliyeva, A.Ya. Budahova, F.Yu. Abbasova**

**Мета дослідження:** визначення інформативності рентгенологічних (радіологічних) методів дослідження у дівчаток і жінок з гіперпролактинемією (ГП).

**Матеріали та методи.** Обстежено 92 дівчинки і жінки з ГП. Дослідження включало клінічні, рентгенологічні, радіологічні та лабораторні методи.

**Результати.** За даними рентгенологічної краніографії у 75% хворих на ГП патологій не виявлено, у 19,6% відзначалися «сумнівні» рентгенологічні ознаки патології турецького сідла: подвоєння контурів сідла, ущільнення твердих мозкових оболонок у лобно-тім'яній ділянці, розширення каналів, склерозування турецького сідла, ущільнення твердих мозкових оболонок у задній частині турецького сідла, посилення судинного малюнка у ділянці склепіння черепа. У 5,4% обстежуваних виявлено органічні зміни у ділянці турецького сідла. Наявність «сумнівних» і патологічних рентгенологічних проявів турецького сідла були показаннями для проведення магнітно-резонансної томографії.

**Заключення.** Проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) дозволило виявити мікроаденому у 4,3% хворих з гіперпролактинемією, макроаденому – в 1,1%, синдром «порожнього» турецького сідла – у 2,2%, що дозволило вважати МРТ високоінформативним методом для діагностики патологічних утворень гіпофіза.

**Ключові слова:** гіперпролактинемія, турецьке сідло, рентгенологічна краніографія, магнітно-резонансна томографія, мікроаденома, макроаденома, синдром «порожнього» турецького сідла.

**The objective:** the aim of the study was to determine the informative value of X-ray and radiological methods in girls and women with hyperprolactinemia.

**Materials and methods.** 92 girls and women with hyperprolactinemia were examined. The study included clinical, laboratory, functional and radiological methods.

**Results.** According to the data of X-ray craniography 75% of the patients pathology was not detected, 19,6% had «doubtful» radiologic signs of the pathology of the sella turcica, which included doubling the contours of the saddle, tightening the dura mater in the frontal-parietal region, widening the canals, sclerosing the sella turcica, thickens the meninges behind the sella turcica, strengthens the vascular image of the cranial vault.

In 5,4% of patients, organic changes in the sella turcica were found. The presence of «doubtful» and pathological X-ray manifestations of the sella turcica was an indication for magnetic resonance imaging (MRI).

**Conclusion.** Conduction of MRI allowed to reveal the microadenoma in 4,3% of cases, macroadenoma 1,1%, the syndrome of the «empty» sella turcica in 2,2% of patients, which allowed to consider MRI as a highly informative method for diagnosing pathological formations of the pituitary gland.

**Key words:** hyperprolactinemia, sella turcica, X-ray craniography, magnetic-resonance imaging, microadenoma, macroadenoma, the syndrome of the «empty» sella turcica.

#### Сведения об авторах

**Рзаева Айнур Васиф гызы** – Кафедра акушерства и гинекологии I Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23; тел.: (+99412) 597-38-98

**Султанова Малахат Джахангир гызы** – Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23; тел.: (+99412) 597-38-98

**Алієва Эльмира Микаил гызы** – Кафедра акушерства и гинекологии I Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23; тел.: (+99412) 597-38-98

**Будагова Айгюн Яшар гызы** – Женская консультация № 3 города Баку, AZ1040, Азербайджан, г. Баку, ул. Физули, 24; тел.: (+99412) 440-29-09

**Аббасова Фарид Юсиф гызы** – Кафедра акушерства и гинекологии I Азербайджанского Медицинского Университета, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, 23; тел.: (+99412) 597-38-98

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Персистирующая галакторея-аменорея (Этиология, патогенез, клиника, лечение). – М.: «Медицина», 1985. – С. 255.
2. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
3. Мохорт Т.В., Сафина М.Р. Синдром гиперпролактинемии: современные подходы к диагностике и лечению // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – Вып. 22, № 4. – С. 130–141.
4. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Камилова Д.П., Хачатрян А.М. Гиперпролактинемия: современные подходы к диагностике и лечению // Гинекология. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 51–53.
5. Цветкова Н.И. Синдром гиперпролактинемии в детском и подростковом возрасте: оптимизация диагностики и лечения. – М., 2003. – 157 с.
6. Casanueva F.F., Molitch M.E., Schlechte J.A. Guidelines of the Pituitary

- Society for the diagnosis and management of prolactinomas // Clin.Endocrinol., 2006, № 65, p. 265–273.
7. Chahal J., Schlechte J. Hyperprolactinemia // Pituitary, 2008, № 11, p. 141–146.
8. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline // J.Clinical Endocrinology and Metabolism., 2011, vol 96, № 2, p. 273–288.
9. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R. Diagnosis and Treatment of

- Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guidelines // JCEM., 2011, vol. 96, № 2, p. 273–288.
10. Souter I., Baltagi L.M., Toth T.L., Petrozza J.C. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility // FertilSteril., 2010, № 94, p. 1159–1162.
11. Thorner M.O., Martin W.H., Rogol A.D. et al. Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocriptine treatment. – J. clin. Endocr., 1980, vol.51, p. 438–445

Статья поступила в редакцию 05.03.2018

# Sexual dysfunctions in women in premenopause

O.V. Romashchenko, V.V. Biloholovska, S.M. Melnykov, M.M. Khodzha, N.O. Myronenko, O.V. Babych  
State Institution 'Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine'

*The objective:* to determine the frequency and spectrum of female sexual dysfunctions (FSD) in premenopause.

*Materials and methods.* Average age of the beginning of menopause in Ukraine is 48.3 years. A psychological, sexological and gynaecological examination of 37 women aged from 46 to 48 with regular menstrual cycle was carried out. Sexological examination included: interview method questionnaire; the first-order estrogenic zones sensitivity determination (vibro-testing); genitals vascular responses value (duplex Doppler scanning of clitoris vessels in XARIA TOSHIBA machine before and after video-erotic stimulation); levels determination of estradiol (E2), total and free testosterone, and sex hormone-binding globulin(SHBG) in dynamics.

*Results.* Dyspareunia (21.6%) developed in last 1–2 years against the background of lubrication disturbance and was accompanied by the reduction of libido (18.9%), formation of secondary anorgasmia (16.2%) and disharmony in relations of partners (18.9%). Doppler scanning of clitoris vessels registered hypokinemia rate at rest 1.7–2.5 cm/sec and in 30 minutes after video-erotic stimulation – 3.7–4.5 cm/sec. It did not change among the 16.2% of women with FSD (dyspareunia, reduction of sexual desire, anorgasmia) and was 0.9 to 1.4 cm/sec. Vibro test determination of marginal sensitivity of erogenous zones of first rank detected the increase in pain susceptibility of first order erogenous zones. The patients with sexual dysfunctions had reduced E2 concentration in blood (in 1.2–1.5 times) and free testosterone index reduction (in 1.3–1.5 times) in comparison to women with the preserved sexual health. Treatment of female sexual dysfunctions was based on the principles of interdisciplinary approach: both individual and couple psychotherapy, local use of suppositories with estriol and a course of plasmotherapy. The couple's sexual harmony was achieved.

*Conclusions.* Dyspareunia is a primary sign of genitourinary disorders at the background of changes of hormonal homeostasis and requires timely adequate reaction. FSD prevention has to be conducted in premenopause, to be complex and to take into account the general state, age changes (namely it has to improve clitoral sensation and vaginal lubrication) of a woman and psychological problems of spouses in a single context.

*Key words:* female sexual dysfunctions, dyspareunia, urogenital disorders, premenopause.

Average age of the beginning of menopause in Ukraine is 48.3 years [1].

At the background of the lack of sex hormones, mostly oestrogens, many women have preclimacteric disorders, namely the increase in frequency and level of expression of genitourinary disorder (GUD) and sexual dysfunctions (SD) [2, 3]. Lately a tendency towards increase in frequency and level of urogenital disorders (UGD) and sexual dysfunctions (SD) among women of premenopausal age has been tracked, and these changes may be observed both in pre- and postmenopause [4–8].

At the same time academic publications of world sources for the past years have included information that social changes have influenced the female state of health, where sexual health is an important component [9]. At this background most women of elegant age, according to socio-economic world changes, need sexological help [10]. This is, perhaps, a modern

feature of sexual relations in the civilized world, development of sexual revolution that started in 60s of last century. There is no coincidence that the discussion of issues of sexual health among women both in pre- and in postmenopause is located in the epicenter of research, discussions and academic programs of sexual medicine, while academics from all over the world by looking at these issues from different angles consider their variety and interdisciplinary nature regarding the choice of research tactics [11].

That is why the interconnection of UGD, state of sexual health and quality of life in general in women at the stage of premenopause largely depends on the prevention of age disorders, related to endocrine changes and substantiation of differentiated approach regarding the choice of their timely removal according to age categories and gender correlations [12].

When developing approaches to the choice of therapy when forming these states one should consider the dependence of features of disorders in urogenital systems and other systems of woman's body at the background of oestrogen deficit.

The degree of expressions of UDR and SD in women of this age group largely depends on the blood filling of vessels and development of complex of neuromuscular effects arising out of urogenital systems [13].

Notwithstanding the real necessity to create a complex of preventive and treatment measures a deficit of clinical observations and studies in this academic field exists, taking into account the features of gynaecological, urological, and sexological state, according to age characteristics that conditions the presence of non-systematized diagnostic and treatments approaches [14,15].

Timely diagnostics, adequate treatment and prevention of GUD and SD at this age of woman's life require improvement.

The objective: to determine the frequency and spectrum of female sexual dysfunctions (FSD) in premenopause.

## MATERIALS AND METHODS

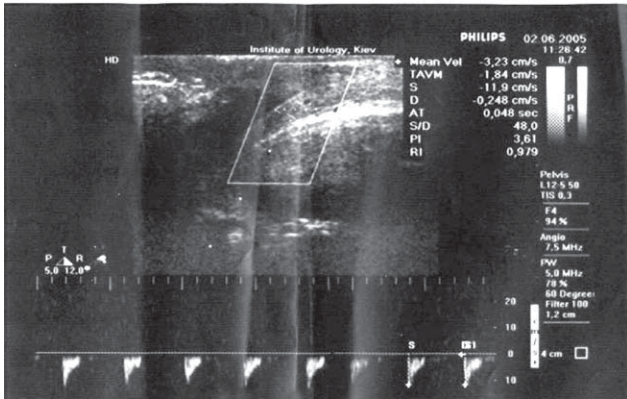
A psychological, sexological and gynaecological examination of 37 women aged from 46 to 48 with regular menstrual cycle was carried out. Sexological examination included: interview method questionnaire, the first-order estrogenic zones sensitivity determination (vibro-testing), and diagnostic ultrasound study of clitoris zone using the Doppler method.

The study was carried out using ultrasound system XARIO of TOSHIBA, expert class, in the regime of gray scale (B-regime) with the use of colored Doppler carding and the determination of speed indices: peak (maximal) systolic speedy of blood flow (Vps cm/sec), resistance index (IR), pulsatility index (IP), and voluminous speed of blood flow (Vvol ml/min) (Pics. 1, 2).

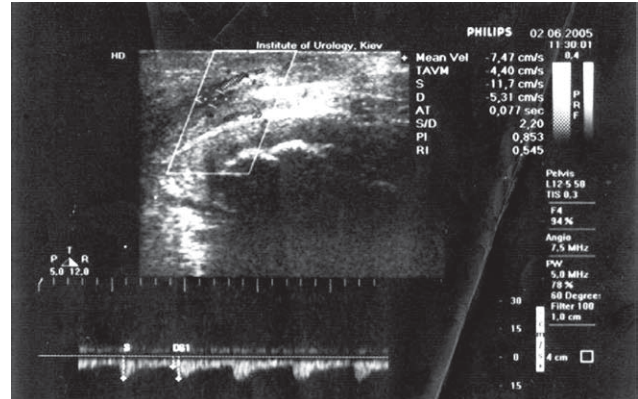
Determination of indicators of vascular blood flow was carried out before (Pic. 1) and after artificial sexual stimulation (Pic. 2) using erotic video stimulation 20–30 minutes long and putting arousing lubricant with aphrodisiac on the zone of clitoris and vulvar lips [16].

The levels of determination of estradiol (E2), total and free testosterone, and sex hormone-binding globulin(SHBG) in dynamics were determined. All issues regarding these studies were agreed with the ethics committee. All examined women gave their free consent to examination.





**Pic. 1. Determination of indicators of vascular blood flow before sexual stimulation**



**Pic. 2. Determination of indicators of vascular blood flow after sexual stimulation**

**RESULTS AND DISCUSSION**

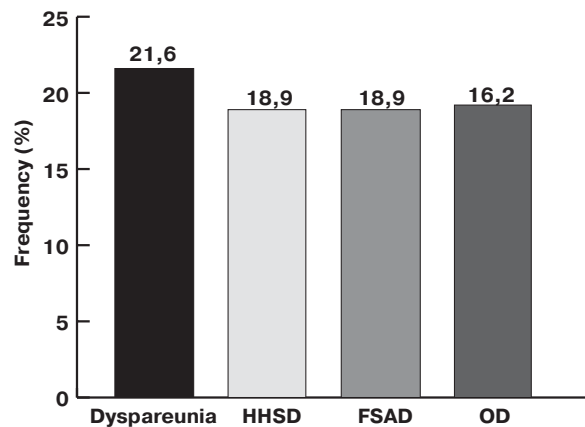
The carried out research has shown that dyspareunia (21.6%) developed in last 1-2 years against the background of lubrication disturbance and was accompanied by the reduction of libido (18.9%), formation of secondary anorgasmia (16.2%) and disharmony in relations of partners (18.9%) (Pic. 3). Doppler scanning of clitoris vessels registered hypokinemia rate at rest 1.7–2.5 cm/sec and in 30 minutes after video-erotic stimulation – 3.7–4.5 cm/sec. It did not change among the 16.2% of women with FSD (dyspareunia, reduction of sexual desire, anorgasmia) and was 0.9 to 1.4 cm/sec (Pic. 4).

Vibro test determination of marginal sensitivity of erogenous zones of first rank detected the increase in pain susceptibility of first order erogenous zones. The patients with sexual dysfunctions had reduced E2 concentration in blood (in 1.2–1.5 times) and free testosterone index reduction (in 1.3–1.5 times) in comparison to women with the preserved sexual health.

One may foresee that at the background of oestrogen deficit and changes of androgen levels in blood of women in premenopause atrophic changes of mucous in vagina and uterine neck are formed, accompanied by the reduction of lubrication with the development of dyspareunia, later – decrease of libido, secondary anorgasmia, and disharmony of couple relations by “vicious circle”.

Provided the deepening of atrophic changes from the mucous of vagina, the increase of pH of vagina by 6.5–7.8, as a confirmation of changes of vessels reactions, has been noted.

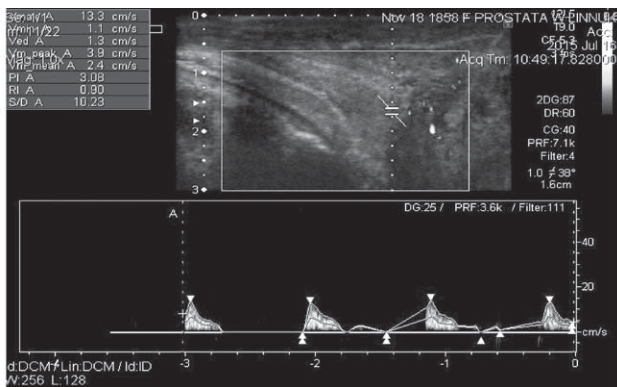
It is important to note that sexual dysfunctions in most



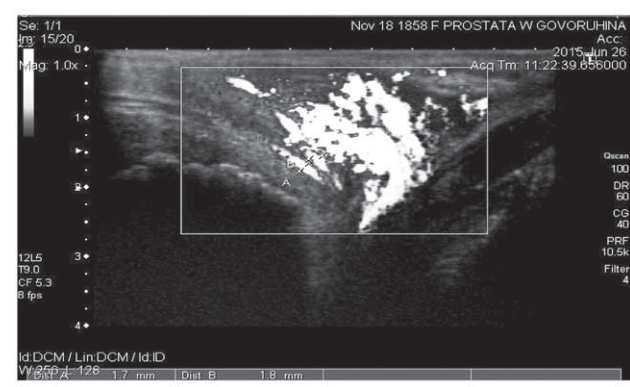
**Pic. 3. Frequency of sexual dysfunctions in women with premenopause, n=37**

patients were combined with the state of disappointment, low self-assessment, and irritancy, and preceded the emergence of psychoemotional instability and depressions in most cases. However, women ignored these disorders and did not turn for specialized sexological help.

We recommended our patients special program of therapy. Treatment of female sexual dysfunctions was based on the principles of interdisciplinary approach: both individual and couple psychotherapy, local use of suppositories with estriol



**Pic. 4. Absence of active response of blood flow – low systolic speed of blood flow and high index of resistance – before treatment**



**Pic. 5. Active intensification of blood flow at the background of stimulation with increase of diameters of vessels in clitoral arteries**

and a course of plasmotherapy. As a result of the treatment improvement of lubrication and vascular reaction of clitoris (Pic. 5), elimination of dyspareunia (in 75% of cases), restoration of sexual desire and arousal, and elimination of anorgasmia were observed.

The conducted studies certify the necessity to take preventive actions regarding timely prevention of sexual dysfunctions in women in the period of premenopause, their diagnostics and correction, especially effective in the early stages of their formation.

### Сексуальные дисфункции

#### у женщин в пременопаузе

**О.В. Ромащенко, С.Н. Мельников,  
В.В. Білоголовская, М.М. Ходжава,  
Н.А. Мироненко, А.В. Бабич**

**Цель исследования:** установление частоты и спектра женских сексуальных дисфункций (ЖСД) в период пременопаузы.

**Материалы и методы.** Средний возраст начала менопаузы в Украине – 48,3 года. Проведено сексологическое и гинекологическое обследование 37 женщин в возрасте от 46 до 48 лет с ненарушенным менструальным циклом. Сексологическое обследование включало: анкетирование методом интервью, оценку сосудистых реакций половых органов (доплерография сосудов зоны клитора на аппарате XARIO TOSHIBA, pH-метрия влагалища) до и после видеоэротической стимуляции, определение уровней эстрадиола (E2), общего и свободного тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды (SHBG), индекса свободного тестостерона (FT) в динамике.

**Результаты.** Диспареуния (21,6%) формировалась в течение 1–2 лет на фоне снижения лубрикации в сочетании со снижением либидо (18,9%), формированием вторичной аноргазмии (16,2%) и с дисгармонией взаимоотношений партнеров (18,9%). При доплерографии сосудов зоны клитора установлено снижение скорости объемного кровотока в спокойствии – 1,7–2,5 см/с и через 30 мин после видеоэротической стимуляции – 3,7–4,5 см/с. Изменения скорости объемного кровотока не отмечено у 16,2% женщин с сексуальными дисфункциями (диспареуния, снижение сексуального желания, аноргазмия) – от 0,9 до 1,4 см/с. С помощью вибротеста установлено повышение болевой чувствительности эрогенных зон первого порядка у женщин с сексуальными дисфункциями. У пациенток с сексуальными дисфункциями установлено большее снижение концентрации в крови E2 (в 1,2–1,5 раза) и индекса свободного тестостерона (в 1,3–1,5 раза) в сравнении с женщинами с ненарушенным сексуальным здоровьем. Лечение женщин с сексуальными дисфункциями базировалось на принципах междисциплинарного подхода: индивидуальная психотерапия, психотерапия пары, локальное использование эстриолсодержащих свечей в сочетании с курсом плазмотерапии. Сексуальная гармония пары была восстановлена.

**Заключение.** Диспареуния является одним из первых признаков генитоуринарных расстройств на фоне изменения гормонального гомеостаза и требует своевременной коррекции в пременопаузе. Предупреждение ЖСД в период пременопаузы должно быть комплексным с учетом изменений общего состояния, возрастных особенностей (в том числе клиторальной чувствительности и вагинальной лубрикации) у женщин и психологических проблем пары в едином ключе.

**Ключевые слова:** женские сексуальные дисфункции, диспареуния, урогенитальные расстройства, пременопауза.

### CONCLUSION

Dyspareunia is a primary sign of genitourinary disorders at the background of changes of hormonal homeostasis and requires timely adequate reaction. FSD prevention has to be conducted in premenopause, to be complex and to take into account the general state, age changes (namely it has to improve clitoral sensation and vaginal lubrication) of a woman and psychological problems of spouses in a single context.

### Сексуальні дисфункції у жінок у пременопаузі

**О.В. Ромащенко, С.М. Мельников,  
В.В. Білоголовська, М.М. Ходжава,  
Н.О. Мироненко, О.В. Бабич**

**Мета дослідження:** встановлення частоти та спектра жіночих сексуальних дисфункцій (ЖСД) у період пременопаузи.

**Матеріали та методи.** Середній вік початку менопаузи в Україні – 48,3 року. Проведено сексологічне та гінекологічне обстеження 37 жінок віком від 46 до 48 років з ненарушеним менструальним циклом. Сексологічне обстеження включало: анкетування методом інтерв'ю, оцінювання судинних реакцій статевих органів (доплерографія судин зони клитора на апараті XARIO TOSHIBA, pH-метрія піхви) до та після відеоеротичної стимуляції, визначення рівнів естрадіолу (E2), загального та вільного тестостерону, глобуліну, що зв'язує статеві стероїди (SHBG), індексу вільного тестостерону (FT) у динаміці.

**Результати.** Диспареунія (21,6%) формувалась протягом 1–2 років на тлі зменшення лубрикації у поєднанні зі зниженням лібідо (18,9%), формуванням вторинної аноргазмії (16,2%) і з дисгармонією взаємостосунків партнерів (18,9%). Під час доплерографії судин зони клитора встановлено швидкість об'ємного кровотоку у спокої – 1,7–2,5 см/с та через 30 хв після відеоеротичної стимуляції – 3,7–4,5 см/с. Зміни швидкості об'ємного кровотоку не відзначено у 16,2% жінок із сексуальними дисфункціями (диспареунія, зменшення сексуального бажання, аноргазмія) – від 0,9 до 1,4 см/с. При використанні вібротесту встановлено зростання болючої чутливості ерогенних зон першого порядку у жінок з сексуальними дисфункціями. У пацієнок з сексуальними розладами відзначено зменшення концентрації у крові E2 (в 1,2–1,5 рази) та індексу вільного тестостерону (в 1,3–1,5 рази) порівняно з жінками із ненарушеним сексуальним здоров'ям. Лікування жінок з сексуальними дисфункціями базувалось на принципах міждисциплінарного підходу: індивідуальна психотерапія, психотерапія пари, локальне використання естриолвмісних свічок у поєднанні з курсом плазмотерапії. Сексуальну гармонію пари було відновлено.

**Заключення.** Диспареунія є однією з перших ознак генітоуринарних розладів на тлі змін гормонального гомеостазу та потребує своєчасної корекції у пременопаузі. Попередження ЖСД у період пременопаузи повинно бути комплексним із урахуванням змін загального стану, вікових особливостей (у тому числі порушень клиторальної чутливості та вагінальної лубрикації) у жінок та психологічних проблем пари в єдиному ключі.

**Ключові слова:** жіночі сексуальні дисфункції, диспареунія, урогенітальні розлади, пременопауза.

### Сведения об авторах

**Ромащенко Оксана Васильевна** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-98-90

**Мельников Сергей Николаевич** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

**Білоголовская Валентина Васильевна** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

**Ходжава Мадонна Малхазевна** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

**Мироненко Наталия Александровна** – Медицинский Центр «Добробут-Поликлиника», ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

**Бабич Александр Васильевич** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а

REFERENCES

1. Romashchenko O., Melnikov S., Biologolovskaya V., Mironenko N., Khodzhaeva M., Koval S. Formation of Dyspareunia in Women with Surgical Menopause. *J Sex Med.* – 2017. – Suppl. 3, Vol. 14, Number 4. – P. 157–158.
2. Nappi R.E., Lachowsky M. Menopause and sexuality: Prevalence of symptoms and impact on quality of life. *Maturitas* 2009. – Vol. 63. – P. 138–141.
3. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климактерии// *Акушерство и гинекология.* – 1998. – № 6. – С. 12–15.
4. Tan O., Bradshaw K., Carr B. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: An up-to-date review. *Menopause* 2012;19:109–117.
5. Doshani A., Pitchforth E. The value of qualitative research in urogynecology. *BJOG* 2013;116:3–6.
6. Herbenick B., Reece M., Schich V., Sanders S.A. Women's use and perceptions of commercial lubricants: Prevalence and characteristics in a nationally representative sample of American adults. *J. Sex Med* 2014;11:642–652.
7. Tan O., Bradshaw K., Carr B. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: An up-to-date review. *Menopause.* – 2012. – Vol. 19. – P. 109–117.
8. Constantine G.D. et al. Incidence of genitourinary conditioning women with a diagnosis of vulvar vaginal/ atrophy. *Curr Med Res Opin* 2014;30:143–148.
9. Nappi R. Clinical biologic pathophysiology of women's sexual dysfunction /R. Nappi, A. Salonia, A. Traish//*J Sex Med.* – 2008. – Vol. 2. – P. 4–25.
10. Graham CA. The DSM diagnostic criteria for female orgasmic disorder. *Arch Sex Behav* 2009; Sep 26 [Epub ahead of print] doi: 10.1007/S10508-009-9542-2.
11. Roos A.M., Sultan A.H., Thakar R. Sexual problems in the gynecology clinic: Are we making a mountain out of a molehill? *Int Urogynecol J* 2012;23:145–152.
12. Ромащенко О.В., Мельников С.Н., Биологическая В.В., Коваль С.Б., Ященко Л.Б. Сексуальное здоровье, как составляющая качества жизни женщин элегантного возраста / *Здоровье женщины.* – 2012. – № 9. – С. 76–82.
13. Roos A.M., Sultan A.H., Thakar R. Sexual problems in the gynecology clinic: Are we making a mountain out of a molehill? *Int Urogynecol J.* – 2012. – Vol. 23. – P. 145–152.
14. Sand M, Fisher WA. Women's endorsement of models of female sexual response: The nurses' sexuality study. *J Sex Med* 2007;4:708–19.
15. Min K., Choi S., Goldstein I. Effect of ovariectomy and estrogen replacement on basal and pelvic nerve stimulated vaginal lubrication in an animal model//*J Marital and Sex Therapy* 2003; 29(Suppl 1):77-84, 160.
16. Buisson O, Foldes P, Paniel B-J. Sonography of the clitoris. // *J. Sex. Med.* – 2008. – Vol. 5, № 2. – P. 413–417.

*Статья поступила в редакцию 16.03.2018*

# Возможности комплексного подхода к диагностике и лечению неспецифического вагинита

Н.С. Луценко, О.Д. Мазур, Е.А. Евтерева, В.Ю. Потеня

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Неспецифический вагинит является актуальной медико-социальной проблемой и занимает ведущее место в структуре причин обращаемости пациенток в женскую консультацию. **Цель исследования:** комплексная оценка эффективности двухэтапной терапии неспецифического вагинита препаратами Лименда и Биоселак.

**Материалы и методы.** Проведено клиничко-лабораторное исследование эффективности комплексного использования вагинальных суппозиторий Лименда (метронидазол с миконазолом) и капсул Биоселак (активные штаммы лактобактерий) в лечении 30 женщин фертильного возраста с неспецифическим вагинитом. В контрольную группу вошли 20 пациенток с нормоценозом влагалища.

**Результаты.** В качестве этиологического агента неспецифического вагинита обнаружено преобладание условно-патогенных микроорганизмов кишечного происхождения (у 46,67% выявлен *Enterococcus faecalis*, в каждом третьем случае – *Escherichia coli*, у 26,67% – *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, у 16,67% – *Streptococcus group B*) на фоне полного отсутствия (у 40,0%) или низкого титра (у 60,0%) лактобациллярной флоры. Субъективные проявления дисбиоза влагалища сопровождались изменениями и в психоэмоциональном состоянии женщин (повышение тревожности, ухудшение самочувствия, снижение активности и настроения). Использование двухэтапной местной терапии аэробного вагинита способствовало купированию клинических симптомов, нормализации кольпоскопической картины и пейзажа влагалищного мазка у 100,0% женщин, что позволило достичь нормоценоза вагинальной экосистемы практически у всех (96,67%) пациенток и значительно улучшило их качество жизни.

**Заключение.** Результаты исследования достоверно свидетельствуют о высокой эффективности вагинальных препаратов Лименда и Биоселак, которые необходимо поэтапно использовать для местной терапии неспецифического вагинита.

**Ключевые слова:** вагинальный микробиом, условно-патогенная микрофлора, неспецифический вагинит, лактобактерии, влагалищный мазок, психоэмоциональное состояние, суппозитории Лименда, капсулы Биоселак.

На современном этапе вагинальный микробиом рассматривается как динамическая и многокомпонентная экосистема, содержащая не менее 50 видов микроорганизмов, находящихся в тесной симбиотической связи со структурными компонентами влагалища и другими биотопами, а также с функциональной активностью всего мочеполового тракта, особенно его иммунной и эндокринной деятельностью. Исследования, в которых изучали количественное соотношение ассоциантов в микроценозе, убедительно показали, что именно нарушение количественного соотношения бактериальных видов приводит к развитию инфекционного процесса влагалища. Вытеснение одним условно-патогенным штаммом других членов микробного сообщества приводит к развитию клинической симптоматики вагинита с выраженной местной лейкоцитарной реакцией и другими признаками воспаления [3, 12, 15].

С момента первого описания А. Додерлейном (1892 г.) молочнокислых бактерий как доминирующего компонента вагинального биоценоза здоровой женщины репродуктивного возраста их значимость в поддержании колонизационной резистентности урогенитального тракта и сегодня остается неоспоримой. Образуя пленку на поверхности эпителия, лактобактерии препятствуют закреплению клеток патогенных микробов в биотопе, блокируя их адгезию к рецепторам слизистой оболочки. Также большое значение придается способности вагинальных лактобацилл синтезировать молочную кислоту, перекись водорода и бактериоцины, активные в отношении широкого спектра потенциальных возбудителей. При этом одним из первых признаков дисбиотических нарушений влагалища является снижение концентрации лактобациллярной флоры или потеря ею важных биологических свойств [2, 6, 15].

Несмотря на успехи медицины и фармакологии, ведущее место в структуре акушерско-гинекологической заболеваемости продолжает занимать инфекционная патология женских половых органов, составляющая около 70,0%, из них приблизительно треть – это воспалительные процессы нижних отделов генитального тракта [4, 6].

Урбанизация, экологические проблемы, психологические стрессы, бесконтрольное применение лекарственных средств способствовали увеличению в популяции количества иммунодефицитных лиц, вследствие чего возбудителями инфекционно-воспалительных процессов все чаще служат условно-патогенные микроорганизмы. Они являются составной частью нормальной микрофлоры влагалища, нередко приобретающие агрессивные свойства и обуславливающие атипичные процессы, трудно поддающиеся традиционным методам лечения [10, 11, 16]. Отсутствие специфической картины воспаления, торпидное, а зачастую бессимптомное течение, осложняют диагностику этих заболеваний, что способствует хронизации процесса, неблагоприятно влияет на репродуктивную функцию и снижает качество жизни. Данными признаками характеризуется неспецифический вагинит – инфекционно-воспалительное нетрансмиссивное заболевание влагалища, обусловленное воздействием условно-патогенных микроорганизмов, которое еще в 2002 г. G.G. Donders предложил обозначить термином «аэробный вагинит» [1, 5, 14, 15].

Осознание важности влагалищного биотопа в формировании и поддержании репродуктивного здоровья в значительной степени определило возрастающий интерес к вопросу сохранения и восстановления микробной экологии женщин. В современных условиях многие специалисты предпочитают использование комплексного подхода к лечению вагинитов, нацеленного не только на элиминацию возбудителя, но и на восстановление нарушенного микроценоза, отдавая предпочтение локальному пути введения лекарственных препаратов [4, 7, 12, 13].

**Цель исследования:** комплексная оценка эффективности двухэтапной терапии неспецифического вагинита препаратами Лименда и Биоселак.



**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Обследовано 50 женщин репродуктивного возраста, распределенных на две группы:

– I группа – основная – включала 30 пациенток с неспецифическим вагинитом, которым применяли двухэтапный метод лечения по предложенной нами методике;

– II группа – контрольная – 20 условно здоровых женщин с нормоценозом влагалища.

На первом этапе для местной антибактериальной терапии использовали препарат Лименда по 1 суппозиторию во влагалище на ночь в течение 14 дней. Лименда – комбинированный противомикробный препарат, действие которого обусловлено метронидазолом (750 мг) и миконазолом (200 мг), входящими в его состав. Миконазола нитрат наряду с противогрибковым влиянием имеет широкий спектр действия и эффективен против грамположительных бактерий. Метронидазол воздействует на анаэробные бактерии, включая анаэробные стрептококки. Комбинация метронидазола с миконазолом позволяет перекрывать спектр анаэробной флоры, простейших и препятствовать развитию грибковой суперинфекции.

Второй этап лечения аэробного вагинита проводили после окончания курса лечения вагинальными суппозиториями Лименда, и он был направлен на количественное восстановление лактофлоры влагалища. Пациентки основной группы получали препарат Биоселак по 1 вагинальной капсуле на ночь в течение 10 дней. Пробиотик Биоселак содержит не менее  $10^8$  КОЕ активных штаммов молочнокислых бактерий *Lactobacillus rhamnosus 573*, лиофилизированных на молочном сахарном носителе. Пробиотические лактобациллы способны разрушать дисбиотическую пленку и блокировать процесс патологического пленкообразования, воздействовать на вагинальный биоценоз посредством восстановления его состава, а также модуляции местных иммунных механизмов.

Все пациентки до начала, после первого этапа и через 7–10 дней после окончания лечения обследованы с применением клинических (анамнез, жалобы, гинекологический осмотр, расширенная кольпоскопия, оценка психоэмоционального статуса) и лабораторных (бактериоскопическое и бактериологическое исследование) методов. С целью выявления дисбиотических состояний вагинальной экосистемы и исключения специфических инфекций, передающихся половым путем, на этапе формирования групп наблюдения использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с набором реагентов «Фемофлор» [2].

Критерии включения в основную группу:

- наличие клинических и лабораторных признаков вагинита;
- отсутствие инфекций, передающихся половым путем;
- высокий ( $>10^4$  КОЕ) диагностический титр факультативно-анаэробных микроорганизмов во влагалищном биотопе;
- отказ от половых контактов на время проведения исследования.

Психоэмоциональный статус оценивали по шкалам ситуативной и личностной тревожности Спилберга–Ханина с помощью опросника «САН» (самочувствие, активность, настроение) [9].

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием набора стандартных программ Microsoft Excel. Для оценки достоверности различий учитывали критерий Стьюдента (t), отличия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Все обследованные пациентки находились в активном репродуктивном возрасте – в среднем  $28,3 \pm 1,9$  года. Группы были сопоставимы по возрасту, характеру менструальной функции, сексуальной активности, дебюту половой жизни.

В анамнезе у 28 (93,33%) женщин основной группы имелись указания на ранее неоднократно перенесенные инфек-

ционно-воспалительные заболевания влагалища. При первом обращении жалобы на обильные выделения из половых путей предъявляли 26 (86,67%) пациенток I группы, зуд и жжение отмечали 18 (60,0%), дискомфорт при половом акте – 8 (26,67%), на дизурические расстройства – 6 (20,0%) женщин. В контрольной группе жалобы отсутствовали.

При гинекологическом осмотре и расширенной кольпоскопии у всех (100,0%) пациенток основной группы были выявлены гиперемия, отек слизистой оболочки влагалища и шейки матки различной степени выраженности. При проведении пробы Шиллера поверхность слизистой оболочки шейки матки окрашивалась неравномерно, пестро, с характерной крапчатостью йоднегативных и йоднегативных участков, отмечались расширенные субэпителиальные сосуды. В группе контроля в 100,0% случаев диагностирована нормальная кольпоскопическая картина с адекватной реакцией на пробу с уксусной кислотой и равномерным окрашиванием слизистой оболочки водным раствором Люголя [8].

При микроскопии влагалищного мазка у всех (100,0%) женщин основной группы отмечали III–IV степень чистоты ( $51,15 \pm 8,3$  лейкоцита в поле зрения, большое количество эпителия, различные морфотипы факультативно-анаэробных бактерий, снижение или отсутствие лактобактерий). В контрольной группе – пейзаж влагалищного мазка соответствовал I–II степени чистоты.

Изучение вагинального микробиома методом ПЦР с набором реагентов «Фемофлор» показало отсутствие специфических инфекций, передающихся половым путем, у 100,0% пациенток обеих групп. Факультативно-анаэробная флора в титре  $>10^4$  КОЕ присутствовала в основной группе в 100,0% случаев, в группе контроля условно-патогенные микроорганизмы определяли в низком диагностическом титре ( $<10^2$ – $10^4$  КОЕ) или вообще не выявляли; достаточное количество лактобактерий ( $>10^7$  КОЕ на 1 мл) обнаружено во всех случаях вагинального нормоценоза (II группа) и не было выявлено ни в одном наблюдении при неспецифическом вагините (I группа) (отсутствовали у 18 (60,0%) женщин, были в концентрации  $10^3$  КОЕ у 7 (23,33%) и  $10^4$  КОЕ – у 5 (16,67%) пациенток).

Бактериологическая диагностика позволила идентифицировать наличие этиологического агента неспецифического вагинита. В микрофлоре влагалища почти у половины (46,67%) пациенток основной группы в высоком диагностическом титре выявлен *Enterococcus faecalis*, в каждом третьем случае (36,67%) обнаружена *Escherichia coli*, у 8 (26,67%) – *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, у 5 (16,67%) женщин – *Streptococcus group B*. Преобладание условно-патогенных микроорганизмов кишечного происхождения обусловлено анатомической особенностью расположения влагалища и прямой кишки, наличием у этих органов общих лимфатических и кровеносных путей, что обеспечивает высокую частоту обмена микроорганизмами между кишечником и урогенитальным трактом.

Жалобы на выделения из половых путей, зуд и жжение в области промежности, диспареуния, дизурия сопровождались изменениями психоэмоционального статуса пациенток основной группы. Так, тестирование по шкалам Спилберга–Ханина выявило достоверное повышение тревожного компонента в особенностях личности, усиление реактивности на внутренние и внешние раздражители по сравнению с данными условно здоровых женщин (рисунок).

Использование опросника «САН» позволило оценить у обследуемых пациенток в динамике на фоне проводимой терапии общее самочувствие, активность психофизиологических функций и настроение как компоненты психоэмоционального состояния. Как видно, клинические проявления вагинита достоверно ухудшают общее самочувствие пациенток ( $32,5 \pm 1,5$  балла против  $47,2 \pm 1,8$  балла в контрольной группе), снижают различные виды активности ( $31,5 \pm 1,3$  балла

Динамика клинико-лабораторных данных на фоне терапии неспецифического вагинита

Показатель	Основная группа, n=30						Контрольная группа, n=20	
	До лечения		После первого этапа		После окончания лечения		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Выделения из половых путей	26	86,67	-	-	-	-	-	-
Зуд и жжение	18	60,0	-	-	-	-	-	-
Диспареуния	8	26,67	1	3,33	-	-	-	-
Дизурия	6	20,0	-	-	-	-	-	-
Кольпоскопическая картина воспаления	30	100,0	-	-	-	-	-	-
Микроскопические признаки вагинита	30	100,0	3	10,0	-	-	-	-
Титр факультативно-анаэробной флоры >10 <sup>4</sup> КОЕ	30	100,0	-	-	-	-	-	-
Концентрация лактобактерий во влагалищном биоценозе:								
– отсутствовали	18	60,0	11	36,67	-	-	-	-
– <10 <sup>7</sup> КОЕ в 1 мл	12	40,0	19	63,33	1	3,33	-	-
– >10 <sup>7</sup> КОЕ в 1 мл	-	-	-	-	29	96,67	20	100,0

и 46,5±1,2 балла соответственно), негативно отражаются на настроении женщин (38,0±1,5 балла относительно 55,7±1,0 балла у пациенток с нормоценозом).

Эффективность местной терапии неспецифического вагинита оценивали по клиническим и лабораторным данным после первого этапа терапии и через 7–10 дней после окончания лечения. Побочные эффекты при приеме препаратов Лименда и Биоселак не были отмечены ни в одном случае. Все пациентки во время терапии основного заболевания и до получения контрольных результатов исследования воздерживались от половых контактов.

Результаты обследования показали купирование основных субъективных симптомов вагинита у 96,67% пациенток после первого этапа и у 100,0% – после окончания двухэтапного лечения. При гинекологическом осмотре выявлено исчезновение отечности и гиперемии слизистых оболочек, отсутствия «леопардовой» при проведении пробы Шиллера у 100,0% женщин I группы (таблица).

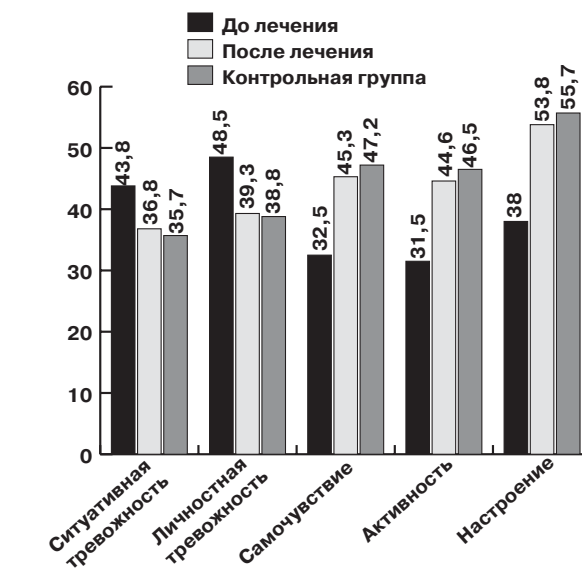
Пейзаж влагалищного мазка нормализовался до I–II степени чистоты у подавляющего большинства (90,0%) пациенток на первом этапе и у всех (100,0%) – после применения вагинального пробиотика.

При повторных бактериологических исследованиях высоких диагностически значимых титров патогенной и условно-патогенной микрофлоры не было обнаружено ни у одной женщины. При этом лактобактерии, обеспечивающие антагонистическую функцию против чужеродных бактерий и рассматривающиеся как фактор стабильности влагалищной экосистемы, отсутствовали у 11 (36,67%) или были выявлены в низкой (<10<sup>7</sup> КОЕ на 1 мл) концентрации у 19 (63,33%) пациенток после окончания курса лечения суппозиториями Лименда. Включение в схему местной терапии аэробного кольпита капсул Биоселак, содержащих активные штаммы молочнокислых бактерий, позволило достичь нормоценоза вагинального биоценоза практически у всех (96,67%) женщин основной группы путем повышения концентрации лактобацилл (см. таблицу).

Исчезновение жалоб, вызванных воспалительным процессом во влагалище, способствовало улучшению и качества жизни женщин, о чем свидетельствовали результаты психодиагностического обследования. Так, уровни тревожности, самочувствие, активность и настроение практически достигли показателей контрольной группы (см. рисунок).

**Выводы**

1. Условно-патогенные микроорганизмы, такие, как *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus group B*, участвуют в изменении микробного состава влагалища и с ростом диагнос-



Оценка психоэмоционального состояния обследуемых женщин, баллы

тических титров приобретают патогенные свойства, инициируя воспалительный процесс в нижних отделах генитального тракта.

2. Психоэмоциональное состояние женщин с неспецифическим вагинитом характеризуется повышенной тревожностью, ухудшением самочувствия, снижением активности и настроения.

3. Купирование клинических симптомов, нормализация пейзажа влагалищного мазка, достоверное снижение титра условно-патогенных микроорганизмов, восстановление лактобациллярного микробиома, улучшение качества жизни пациенток доказывают высокую эффективность комплексного использования вагинальных суппозиториях Лименда и капсул Биоселак в лечении неспецифического вагинита.

**Перспективы дальнейших исследований.** В связи с преобладанием среди условно-патогенной микрофлоры влагалища бактерий кишечного происхождения целесообразным будет одновременное использование вагинальных и пероральных пробиотиков. Комплексное воздействие на состояние наиболее важных резервуаров микрофлоры женского организма, возможно, позволит снизить частоту отдаленных рецидивов воспалительного процесса нижних отделов генитального тракта, что может явиться целью дальнейших исследований.

**Можливості комплексного підходу до діагностики та лікування неспецифічного вагініту**  
**Н.С. Луценко, О.Д. Мазур, І.О. Євтерева, В.Ю. Потебня**

**Possibilities of the complex diagnostic and treatment of nonspecific vaginitis**  
**N.S. Lutsenko, O.D. Mazur, I.A. Evtereva, V.U. Potebnya**

Неспецифічний вагініт є актуальною медико-соціальною проблемою і посідає провідне місце у структурі причин звернення пацієнок у жіночу консультацію.

**Мета дослідження:** комплексне оцінювання ефективності двоетапної терапії неспецифічного вагініту препаратами Ліменда і Біоселак.

**Матеріали та методи.** Проведено клініко-лабораторне дослідження ефективності комплексного використання вагінальних супозиторіїв Ліменда (метронідазол з миконазолом) і капсул Біоселак (активні штами лактобактерій) у лікуванні 30 жінок фертильного віку з неспецифічним вагінітом. У контрольну групу увійшли 20 пацієнок з нормоценозом піхви.

**Результати.** Як етіологічний агент неспецифічного вагініту виявлено переважання умовно-патогенних мікроорганізмів кишкового походження (у 46,67% виявлено клінічних симптомів, нормалізації кольпоскопічної картини і пейзажу вагінального мазка у 100,0% жінок, що дозволило досягти нормоценозу вагінальної екосистеми практично в усіх (96,67%) пацієнок та значно поліпшило їхню якість життя).

**Заключення.** Результати дослідження достовірно свідчать про високу ефективність вагінальних препаратів Ліменда і Біоселак, які необхідно поетапно використовувати для місцевої терапії неспецифічного вагініту.

**Ключові слова:** вагінальний мікробіом, умовно-патогенна мікрофлора, неспецифічний вагініт, лактобактерії, вагінальний мазок, психоемоційний стан, супозиторії Ліменда, капсули Біоселак.

A nonspecific vaginitis is the medical-social problem, which takes a leading position among reasons of appeal in womanish consultation.

**The objective:** complex estimation of efficiency of two steps therapy of nonspecific vaginitis by preparations of Limenda and Bioselac.

**Materials and methods.** A clinical and laboratory study of efficiency of the complex treatment by vaginal suppositories of Limenda (metronidazole with miconazole) and capsules of Bioselac (active stamms of lactobacillus) of 30 women of reproductive age with a non-specific vaginitis. A control group included of 20 patients with a normocenosis vagina.

**Results.** Among the agents of nonspecific vaginitis the microorganisms of intestinal origin were determined (Enterococcus faecalis is educed in 46,67%, in every third case – Escherichia coli, in 26,67% – Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis, in 16,67% – Streptococcus group B) is educed on a background complete absence (in 40,0%) or subzero title (in 60,0%) of lactobacillus flora.

The subjective displays of disbiosis vagina were accompanied by changes and the psychological and emotional state of women (increase of anxiety, worsening of feel, decline of activity and mood).

As a results of two steps local therapy of aerobic vaginitis were disappearance of clinical symptoms, normalization of colposcopy picture and landscape of vaginal stroke in 100,0% women. The normocenosis of vaginal ecosystem was determined practically for all (96,67%) patients, that improved their quality of life considerably.

**Conclusion.** The results of clinical trial showed the high efficiency of vaginal medicines Limenda and Bioselac. Both products can be used for local therapy of nonspecific vaginitis.

**Key words:** vaginal microbiome, conditionally-pathogenic microflora, nonspecific vaginitis, lactobacillus, vaginal stroke, psychological and emotional state, suppositories of Limenda, capsules of Bioselac.

**Сведения об авторах**

**Луценко Наталья Степановна** – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69000, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (0612) 67-05-78. E-mail: vena03@ukr.net

**Мазур Оксана Дмитриевна** – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69000, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (0612) 67-05-78; (095) 690-81-93; (068) 222-39-15. E-mail: melnikua35@gmail.com

**Євтерева Інна Алексєєвна** – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69000, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (0612) 67-05-78. E-mail: evtereva@gmail.com

**Потебня Вадим Юрьевич** – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69000, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (0612) 67-05-78. E-mail: potebnya.v@gmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Воронова О.А. Условно-патогенные микроорганизмы как причина развития неспецифических инфекционных заболеваний нижних отделов половых путей у женщин. Принципы классификации и постановки диагноза / О.А. Воронова, Н.В. Зильберберг, Н.В. Щербакова // Дерматовенерология. – 2011. – № 8 (86). – С. 59–66.
2. Ворошилина Е.С. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? / Е.С. Ворошилова, Л.В. Тумбинская, А.Е. Донников // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 34–40.
3. Голяновский О.В. Сучасні підходи до лікування бактеріального вагінозу та змішаних неспецифічних вагінітів / О.В. Голяновський, В.В. Мекедько, М.А. Будченко // Здоровье женщины. – 2017. – № 8 (124). – С. 44–49.
4. Довлетханова Э.Р. Возможность при-

- менения комплексных препаратов в лечении вульвовагинитов полимикробной этиологии / Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова // Здоровье женщины. – 2013. – № 6 (82). – С. 101–102.
5. Камінський В.В. Лікування неспецифічного вагініту в жінок у II–III триместрах вагітності / В.В. Камінський, О.М. Борис, В.В. Суменко, І.О. Гак // Здоровье женщины. – 2011. – № 3 (59). – С. 94–100.
6. Косилова С.Е. Досвід лікування рецидивного неспецифічного вульвовагініту / С.Е. Косилова // Здоровье женщины. – 2017. – № 9 (125). – С. 92–96.
7. Лажно И.В. Ступенчатая терапия вагинального дисбиоза: мозаика доказательств / И.В. Лажно, О.В. Грищенко // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 2 (28). – С. 58–59.
8. Лигирда Н. Практична кольпоскопія / Н. Лигирда. – К., 2017. – 200 с.
9. Михайлов Б.В. Психотерапия в общесоматической медицине: Клиническое руководство / Б.В. Михайлова, А.И. Сердюк, В.А. Федосеев. – Харьков: Прапор, 2002. – 128 с.
10. Радзинский В.Е. Инфектология XXI века: простые ответы. Инфекции и инфекционный контроль / В.Е. Радзинский // Status Praesens. – 2012. – № 2 (8). – С. 5–7.
11. Соловьев А.М. Иммунотерапия в комплексном лечении рецидивирующих бактериальных инфекций урогенитального тракта / А.М. Соловьев // Consilium medicum. – 2017. – Т. 19, № 6. – Режим доступа к журн.: [https://polyoxidonium.ru/upload/publication/11\\_Polioxidonium\\_Soloviev\\_A4\\_press.pdf](https://polyoxidonium.ru/upload/publication/11_Polioxidonium_Soloviev_A4_press.pdf)
12. Тимофеева С.В. Биоценоз влагалища – что есть норма и патология с позиции прикладной медицины / С.В. Тимофеева, В.В. Шерер // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 224–229.
13. Шаталова А.Ю. Лечение вульвоваги-

- нитов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Современные представления и оценка эффективности // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 4. – С. 46–52.
14. Ширева Ю.В. Неспецифический аэробный вагинит – «новое» или «старое» заболевание? (Обзор) / Ю.В. Ширева, Е.А. Сандакова, Т.И. Карпунина // Медицинский альманах. – 2010. – № 4 (13). – С. 164–168.
15. Янковский Д.С. Микробиом и здоровье женщины (Обзор литературы) / Д.С. Янковский, В.П. Широкобов, Ю.Г. Антипкин, Т.Ф. Татарчук, Г.С. Дымит // Репродуктивная эндокринология. Альманах репродуктивного здоровья. – 2015. – № 4 (24). – С. 26–48.
16. Sobel J.D. Mixed vaginitis – more than coinfection and with therapeutic implications / J.D. Sobel, C. Subramanian, B. Foxman et al. // Current Infectious Disease Reports. – 2013. – V. 15. – P. 104–108.

Статья поступила в редакцию 23.03.2018

# КОМБІНОВАНИЙ ПРОТИМІКРОБНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ

вагінітів різної етіології  
та змішаних інфекцій

Супозиторії вагінальні №7, 14  
з напальчиками одноразового  
використання

# ЛІМЕНДА

1 раз на добу

Метронідазол 750 мг  
Міконазол 200 мг



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

**ЛІМЕНДА. Склад:** діючі речовини: metronidazole; miconazole; 1 супозиторій містить 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату. **Лікарська форма.** Супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. Комбінації похідних імідазолу. Код АТХ G01A F20. **Показання.** Для місцевого лікування вагінального кандидозу, бактеріального та трихомонадного вагінітів та вагінітів, викликаних змішаними інфекціями. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якої з діючих речовин препарату або до їх похідних, порфірія, епілепсія, тяжкі порушення функції печінки. **Побічні реакції.** Частота виникнення системних побічних реакцій є незначною через дуже низький рівень метронідазолу в плазмі при вагінальному застосуванні препарату (2-12% порівняно з пероральним застосуванням). Міконазолу нітрат може спричинити подразнення піхви (печіння, свербіж), які і всі інші протигрибкові засоби з вмістом похідних імідазолу, що вводяться вагінально (2-6%). Ці скарги швидко зникають при продовженні лікування. У разі виникнення важкого подразнення лікування необхідно припинити. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Зентіва Сагілік Уорленері Сан. ве Тедж. А.Ш., Туреччина. **Залужник.** РОТАФАРМ ПЛІВАЧАРІ ЛТД, ШП., Туреччина. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №614 від 21.09.2015 р. РП/М/Д/А/14636/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



Додаткова інформація за тел.: +380 56 7 905 509. E-mail: info@rotapharm.com.ua



# Особливості «антенатального портрета» та спадкового анамнезу у жінок із гіпоменструальним синдромом. Основні чинники зниження репродуктивного потенціалу

О.М. Макачук, О.М. Островська, Л.М. Вакалюк, М.І. Римарчук, Околог Оніска Гібсон  
Івано-Франківський національний медичний університет

Репродуктивні можливості суттєво залежать від того, як перебігав період пубертатного розвитку майбутньої жінки.

**Мета дослідження:** оцінювання причин порушення становлення менструальної функції та визначення основних чинників зниження репродуктивного потенціалу у жінок із гіпоменструальним синдромом у пубертатний період.

**Матеріали та методи.** Проведено медико-соціальний аудит шляхом інтерв'ю, анкетування та вивчення медичної документації (клінічні симптоми екстрагенітальної патології, тривалість захворювання, стан менструальної функції, спадковість, спосіб життя та шкідливі звички) 264 жінок із гіпоменструальним синдромом для оцінювання імовірних чинників розвитку порушення менструальної функції.

**Результати.** Антенатальний період супроводжувався високим відсотком гестаційних ускладнень у матері: загроза переривання вагітності, прееклампсія різного ступеня тяжкості, перинатальні інфекції, передчасні пологи, народження дітей з низькою масою тіла, шкідливі звички батьків, дистрес плода під час пологів. Індекс соматичних захворювань був високий: більше двох третин пацієнок відзначили в анамнезі хронічні захворювання внутрішніх органів, у 24,2% – виявлена коморбідність гінекологічної патології та екстрагенітальних захворювань. У структурі переважає клініка передменструального синдрому та альгодисменореї. Запальні процеси статевих органів виявлені у 46,2% випадків, що, без сумніву, збільшує частку пацієнок з абсолютним або відносним ризиком безплідності. Дисгормональні захворювання грудної залози фіксували у 16,7%, за наявності гінекологічної патології – у два рази частіше. Порівняльний аналіз продемонстрував найбільш виражений негативний вплив на стан репродуктивного потенціалу та оваріального резерву оперативних втручань на яєчниках та спадкову схильність до порушення репродуктивної функції.

**Заключення.** Отримані результати дають можливість класифікувати фактори ризику зниженого репродуктивного потенціалу для жінок із гіпоменструальним синдромом, що дозволяє оптимізувати формування груп ризику, прогнозувати та моніторувати зниження оваріального резерву та розробляти профілактичні заходи для покращання репродуктивного потенціалу. Найбільш значущими факторами, що знижують репродуктивний потенціал, є ускладнений перебіг вагітності їхніх матерів (тяжкі гестози, ускладнені пологи та перинатальні інфекції), особливо на ранніх термінах, оперативні втручання на яєчниках у підлітковому віці, гіпотиреоз та шкідливі звички (куріння). Вагомий вплив здійснюють психоемоційні розлади та стрес-індуковані фактори.

**Ключові слова:** гіпоменструальний синдром, основні чинники порушення менструальної функції, репродуктивний потенціал.

На сьогодні морфофункціональні зміни основних систем організму та перебудова регуляторних механізмів у дівчат-підлітків поєднуються із низькою соціальними навантаженнями, серед яких: необхідність професійного самовизначення, іноді рання праця, зміна способу життя й поведінки, інтеграція у доросле суспільство.

Посилений ріст, підвищена рухова й нервово-психічна активність сучасної молоді приводять до значного напруження у роботі вегетативної нервової системи, усіх ендокринних залоз й усіх ланок обміну речовин. Усе зазначене вище разом із низькою несприятливих зовнішніх впливів у пубертатному віці досить часто зумовлює розвиток вегетативної дистонії, лабільності психіки та психоемоційного стану, вираженої нестійкості окремих сторін нервово-психічного складу [5, 6].

У літературних повідомленнях прослідковується думка, що для молодих жінок характерним стає трофологічний синдром зі зниженням функціональних резервів на тлі затримки статевого розвитку. Репродуктивні можливості суттєво залежать від того, як перебігав період пубертатного розвитку майбутньої жінки, позаяк на сьогодні накопичено достатньо фактів щодо впливу патологічних процесів гестаційного періоду матері на формування статевих органів плода та їхню функціональну здатність.

Однак перинатальні фактори у силу об'єктивних причин оцінюють як правило, ретроспективно, без документального та лабораторного підтвердження, що, без сумніву, знижує їхню практичну цінність для своєчасного попередження можливих порушень у репродуктивній сфері.

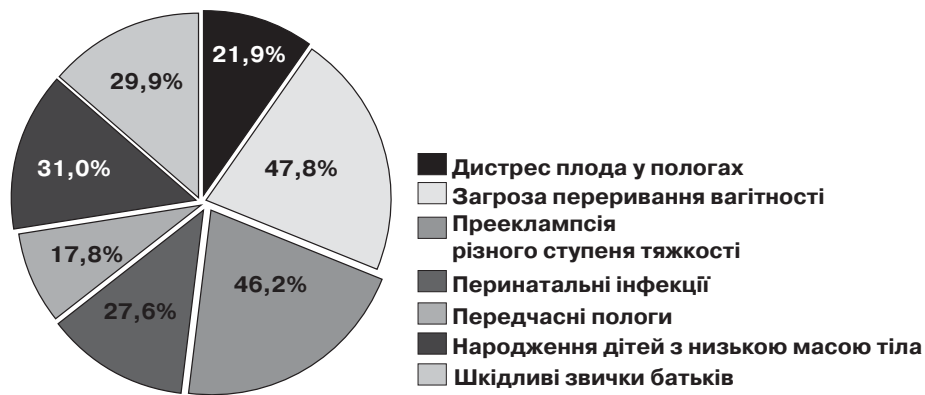
Низка останніх публікацій продемонструвала, що за тяжких форм безплідності, плацентарної недостатності, інфекційних процесів генітального тракту, затримки росту плода, а також наявності шкідливих звичок у матері під час виношування плода спостерігається пригнічення дозрівання статевих залоз та розвиток гіпоплазії яєчників зі зменшенням кількості фолікулів [1–4, 6].

Для обґрунтування репродуктивної поведінки та можливості своєчасної реалізації репродуктивної функції доцільним стало завдання визначення предикторів імовірного низького репродуктивного потенціалу шляхом встановлення значущості пошкоджувальних факторів, починаючи з періоду «внутрішньоутробного дитинства», у жінок із гіпоменструальним синдромом.

**Мета дослідження:** оцінювання причин порушення становлення менструальної функції та визначення основних чинників зниження репродуктивного потенціалу у жінок із гіпоменструальним синдромом у пубертатний період.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено медико-соціальний аудит шляхом інтерв'ю, анкетування та вивчення медичної документації (клінічні симптоми екстрагенітальної патології, тривалість захворю-



**Мал. 1. Ускладнення гестаційного періоду у матерів пацієнок з гіпоменструальним синдромом**

вання, стан менструальної функції, спадковість, спосіб життя та шкідливі звички) для оцінювання імовірних чинників розвитку порушення становлення менструальної функції та розладів менструального циклу (МЦ).

Для вирішення поставленого завдання було проведено обстеження 264 жінок із гіпоменструальним синдромом, вивчення їхніх анкет та медичної документації із поглибленим дослідженням соціальних факторів, віку першого статевого дебюту, настання менархе та виникнення соматичної і гінекологічної патології. За результатами дослідження була розроблена карта обстеження пацієнок. Оцінювання періоду «внутрішньоутробного дитинства» проведене на підставі вивчення медичної документації. Для виявлення особливостей перебігу вагітності матерів використана карта вагітної (форма 111/у), у пубертатний період оцінювання імовірних пошкоджувальних факторів проведене згідно з амбулаторною картою (форма N 025/у-04) та методом анкетування.

За розробленою картою обстеження отримані результати, опрацьовано статистично та проведено аналіз перебігу антенатального, препаубертатного та пубертатного періодів у жінок віком від 18 років до 45 років, яких спостерігали у центрі планування сім'ї обласного перинатального центру м. Івано-Франківськ.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

За даними досліджень встановлено, що ускладнений перебіг вагітності у матерів обстежених пацієнок виявлено у більшій частині спостережень (67,8%), що може розглядатись як преморбідне тло для неповноцінного формування статевої сфери та може бути предиктором передчасного зниження оваріального резерву [2].

Період «внутрішньоутробного дитинства» перебігав в умовах ускладненого гестаційного періоду. Частота та характер ускладнень вагітності у матерів пацієнок із гіпоменструальним синдромом представлено на мал. 1.

Найбільш високу прогностичну значущість мали плацентарна дисфункція, дистрес плода та прееклампсія, особливо – тяжкого ступеня (OR=9,6; 95%: 3,32–21,2).

У 38,3% спостережень фіксували обтяжену спадковість по материнській лінії щодо порушення репродуктивної функції.

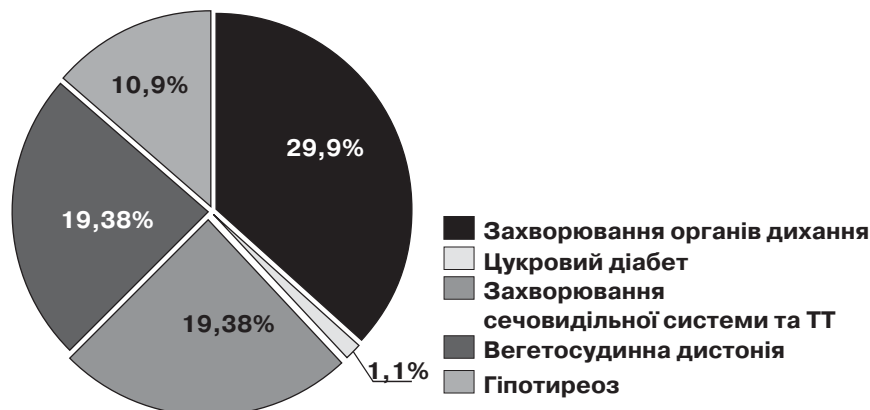
Дані проведеного поглибленого аналізу взаємозв'язку гармонійності фізичного розвитку й комплексної оцінки здоров'я згідно з вивченою медичною документацією засвідчили невелику кількість жінок (29 – 10,9%) з ранньою появою менархе (до 12,0 року).

Більше двох третин (72,3%) пацієнок мали хронічні захворювання внутрішніх органів, у 24,2% виявлена коморбідність гінекологічної патології та екстрагенітальних захворювань.

У структурі гінекологічних захворювань переважали порушення менструального циклу (52,6%) за типом альгодисменореї (29,2%) та передменструального синдрому (54,2%). Гіпоменструальний синдром поєднувався з проявами гіперандрогенії (40,9%) та метаболічними порушеннями (31,1%), тобто механізми овуляції у яєчниках залишилися нестабільними та незрілими [6].

У 59,9% спостережень відзначено захворювання, які здатні чинити негативний вплив на реалізацію репродуктивної функції. З'ясовано, що у пубертатний період пацієнок з гіпоменструальним синдромом достовірно частіше виявляли дитячі інфекційні захворювання, такі, як краснуха (54,1%), епідемічний паротит (32,9%).

Крім дитячих інфекцій, що впливають на репродуктивний потенціал, велику увагу приділяли виявленню



**Мал. 2. Екстрагенітальна патологія у пацієнок з гіпоменструальним синдромом**

соматичної патології, особливо у структурі ендокринних порушень. Загальновідомо, що екстрагенітальна патологія впливає на стан репродуктивного потенціалу. Проведене оцінювання соматичного здоров'я серед визначеного контингенту пацієнок дозволило відзначити соматичну та ендокринну патологію, частоту та характер якої представлено на мал. 2.

Більшість жінок із гіпоменструальним синдромом належали до диспансерної групи «які часто та тривало хворіють». Виявилося, що 65,5% жінок досліджуваної групи мали різні хронічні соматичні захворювання; при цьому у віці до 14 років у них діагностували у середньому дві хронічні хвороби, а у віці 15–18 років – більше трьох захворювань.

Проведене оцінювання індексу маси тіла (ІМТ), яке дозволило відзначити низький ІМТ у 32,9% спостережень.

Слід зазначити, що серед пацієнок з гіпоменструальним синдромом значущу частку становили ті, які палять із 12–14 років, – 20,5%.

До найбільш агресивних факторів, що визначають репродуктивний потенціал та оваріальний резерв, слід віднести оперативні втручання на органах малого таза та яєчниках, які відзначила третина пацієнок. Порівняльний аналіз продемонстрував, що найбільш виражений негативний вплив на стан репродуктивного потенціалу та оваріальний резерв та максимально високе відношення шансів ризику розвитку порушень менструальної функції здійснювали оперативні втручання на яєчниках та спадкова схильність до порушення репродуктивної функції, що збільшувало ризик у 19,3 разу (OR=14,3; 95%: 2,1–42,6).

Тригером змін, у тому числі автоімунних, у яєчниках можуть бути запальні захворювання органів малого таза. Дані літератури свідчать, що у 22,3% жінок із хронічними салпінгоофоритами формується оваріальна недостатність із наявністю циркулюючих та фіксованих антиоваріальних антитіл як маркерів автоімунної гіпофункції яєчників [1].

Порушення гормонального гомеостазу, що проявляється у посиленій естрогенній стимуляції на тлі відносної або абсолютної гіпрогестеронемії, призводять до гіперплазії епітелію, порушення процесів диференціювання й відторгнення поверхневих клітин ендо-, ектоцервіксу [1–4]. Найбільш

**и наследственного анамнеза у женщин с гипоменструальным синдромом. Основные факторы снижения репродуктивного потенциала**  
**О.М. Макачук, О.Н. Островская, Л.М. Вакалюк, М.И. Римарчук, Околох Ониека Гибсон**

Репродуктивные возможности существенно зависят от того, как протекал период пубертатного развития будущей женщины.

**Цель исследования:** оценка причин нарушения становления менструальной функции и определение основных факторов снижения репродуктивного потенциала у женщин с гипоменструальным синдромом в пубертатный период.

**Материалы и методы.** Проведен медико-социальной аудит путем интервью, анкетирования и изучения медицинской документации (клинические симптомы экстрагенитальной патологии, длительность заболевания, состояние менструальной функции, наследственность, образ жизни и вредные привычки) 264 женщин с гипоменструальным синдромом для оценки вероятных факторов развития нарушения менструальной функции.

**Результаты.** Антенатальный период сопровождался высоким процентом гестационных осложнений у матерей: угроза прерывания беременности, преэклампсия различной степени тяжести, перинатальные инфекции, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела, вредные привычки родителей, дистресс плода в родах. Индекс соматических заболеваний был высоким: более двух третей пациенток отметили в анамнезе хронические заболевания внутренних органов, в 24,2% – обнаружена коморбидность гинекологической патологии и экстрагенитальных заболеваний. В

значущу частку становили запальні захворювання: неспецифічний вагініт (17,8%), кандидозний вагініт (10,9%), ектопія шийки матки (12,1%).

Дисгормональні захворювання грудної залози відзначали у 16,7% обстежених, за наявності гінекологічної патології – у два рази частіше.

Отже, практично всі захворювання, які можуть впливати на запліднення та виношування вагітності, зумовлюють розлад менструального циклу. Без сумніву, попередити зниження репродуктивного потенціалу не завжди є можливим, але знання факторів, що спричинюють пошкодження, дозволяє формувати групи ризику ще на доклінічному етапі. Формування прогностичних критеріїв дозволить розраховувати можливості репродукції з оцінюванням існуючого резерву яєчників, спланувати репродуктивну поведінку жінки, попередити або реабілітувати можливу патологію, яка зумовлює зниження репродуктивного резерву.

**ВИСНОВКИ**

Отримані результати дозволяють класифікувати фактори ризику зниженого репродуктивного потенціалу у жінок із гіпоменструальним синдромом, що дозволяє оптимізувати формування груп ризику, прогнозувати та моніторувати зниження оваріального резерву і розробляти профілактичні заходи для покращання репродуктивного потенціалу.

Найбільш значущими факторами, що знижують репродуктивний потенціал у жінок із гіпоменструальним синдромом в антенатальний період, є наступні: ускладнений перебіг вагітності (тяжкі гестози, ускладнені пологи) та перинатальні інфекції у матері, особливо перенесені на ранніх термінах.

У підлітковий період – оперативні втручання на яєчниках, дитячі інфекційні захворювання, гіпотиреоз, шкідливі звички (куріння).

Слід зазначити вагомий вплив стрес-індукованих чинників.

Перспективним є подальше вивчення імовірних факторів, що визначають репродуктивну функцію жінки.

**Особенности «антенатального портрета»**

структуре преобладает клиника предменструального синдрома и альгодисменореи. Воспалительные процессы половых органов обнаружено в 46,2% случаев, что несомненно, увеличивает долю пациенток абсолютного или относительного риска бесплодия. Дисгормональные заболевания грудной железы отмечали в 16,7%, при наличии гинекологической патологии – в два раза чаще. Сравнительный анализ показал наиболее выраженное негативное влияние на состояние репродуктивного потенциала и оваріального резерва оперативных вмешательств на яичниках и наследственную предрасположенность к нарушению репродуктивной функции.

**Заключение.** Полученные результаты дают возможность классифицировать факторы риска пониженного репродуктивного потенциала для женщин с гипоменструальным синдромом, что позволяет оптимизировать формирование групп риска, прогнозировать и мониторить снижение оваріального резерва и разрабатывать профилактические меры для улучшения репродуктивного потенциала. Наиболее значимыми факторами, снижающими репродуктивный потенциал, являются осложненное течение беременности их матерей (тяжелые гестозы, осложненные роды и перинатальные инфекции), особенно на ранних сроках, оперативные вмешательства на яичниках в подростковый период, гипотиреоз и вредные привычки (курение). Большое влияние оказывают психоэмоциональные расстройства и стресс-индуцированные факторы.

**Ключевые слова:** гипоменструальный синдром, основные факторы нарушения менструальной функции, репродуктивный потенциал.  
**Features of «antenatal portrait» and heritage**

**anamnesis in women with hypomenstrual syndrome; the main reduction of reproductive potential**

**O.M. Makarchuk, O.M. Ostrovskaya, L.M. Vakaliuk, M.I. Rimarchuk, Okoloch Onieca Gibson**

Reproductive capacity significantly depends on how the period of puberty development of the future woman spans.

**The objective:** to began to evaluate the reasons for the violation of the menstrual function and highlight the main factors in reducing the reproductive capacity in women with hypomenstrual syndrome in the puberty period.

**Materials and methods.** The medical and social audit was conducted by interviewing, questioning and studying medical documentation (clinical symptoms of extragenital pathology, duration of the disease, state of menstrual function, heredity, lifestyle and harmful habits) in 264 women with hypomenstrual syndrome to assess the probable factors of development of menstrual dysfunction.

**Results.** The antenatal period was accompanied by a high percentage of gestational complications in mothers: the threat of abortion, preeclampsia of various degrees of severity, perinatal infections, premature birth, the birth of small weight children, bad habits of parents, distress of the fetus in childbirth. The index of somatic diseases was high: more than two thirds were noted in the history of chronic diseases of the internal organs, in 24,2% – the comorbidity of gynecological

pathology and extragenital diseases was revealed. The structure prevails in the clinic of premenstrual syndrome and algodismenorrhea. The inflammatory processes of the genitals have been detected in 46,2% of cases, which undoubtedly increases the proportion of patients with absolute or relative risk of infertility. Dysgormonal diseases of the mammary gland were noted in 16,7%, with gynecological pathology – twice as likely. The comparative analysis showed the most pronounced negative impact on the reproductive capacity and ovarian reserve of ovarian operations and hereditary predisposition to reproductive function.

**Conclusion.** The obtained results allow to classify the risk factors of reduced reproductive potential for women with hypomenstrual syndrome, which allows to optimize the formation of risk groups, to predict and monitor the reduction of the ovarian reserve and to develop preventive measures to improve the reproductive potential. The most important factors that reduce the reproductive potential are the complicated pregnancy period of their mothers (severe gestosis, complicated childbirth and perinatal infections), especially early on, ovarian surgery, hypothyroidism, and bad habits (smoking). Significant influence is exercised by psycho-emotional disorders and stress-induced factors.

**Key words:** hypomenstrual syndrome, leading factors of violation of menstrual function, reproductive potential.

**Сведения об авторах**

**Макарчук Оксана Михайловна** – Кафедра акушерства и гинекологии УНИ последиplomного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76008, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (050) 521-01-92. E-mail: O\_makarchuk@ukr.net

**Островская Оксана Николаевна** – Кафедра акушерства и гинекологии УНИ последиplomного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76008, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

**Вакалюк Любомир Мирославович** – Кафедра акушерства и гинекологии УНИ последиplomного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76008, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

**Римарчук Марьяна Ивановна** – Кафедра акушерства и гинекологии УНИ последиplomного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76008, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

**Околюх Ониека Гибсон** – Кафедра акушерства и гинекологии УНИ последиplomного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76008, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Андреева В.О. Состояние овариального резерва у девочек-подростков с аутоиммунным оофоритом / В.О. Андреева, И.А. Герасимова, А.А. Машталова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2013. – № 1. – С. 35–43.  
 2. Бурлакина Н.А. Влияние соматической патологии на некоторые параметры физического развития девочек в возрасте 10–14 лет / Н.А. Бурлакина, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2009. – № 4. – С. 78–84.  
 3. Радзинский В.Е. Девушки-подростки: современные тенденции формирования репродуктивного потенциала (обзор литературы) / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева

// Сиб. мед. журн. – 2010. – Т. 25, № 4–2. – С. 9–14.  
 4. Цисар Ю.В. Вплив патології щитоподібної залози на менструальну функцію у дівчат пубертатного віку // Ю.В. Цисар, О.А. Андриєць / Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т. 15, № 2 (58). – С. 130–132.  
 5. Яковлева Е.Б. Сучасні погляди на проблему пубертатного періоду

ду/ Е.Б. Яковлева, М.Ю. Сергієнко, Н.В. Касьянова, О.В. Лоскутова// Новости медицины и фармации. Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2011. – № 369. – С. 3–4.  
 6. Agarwal A. Antral follicle count in normal (fertility-proven) and infertile Indian women / A. Agarwal, A. Verma, S. Agarwal // Indian J. Radiol. Imaging. – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 297–302.

Статья поступила в редакцию 07.03.2018



# Ультраструктурні особливості різних клініко-патогенетичних варіантів лейоміоми матки

**Н.В. Косей**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

**Мета дослідження:** вивчення ультраструктурних особливостей будови лейоміоми матки (ЛМ) у випадках ізольованого її росту та поєданого з патологією грудних та щитоподібної залоз.

**Матеріали та методи.** Було проведено електронно-мікроскопічне дослідження видалених маток 111 жінок з ЛМ. З них: у 36 жінок – з ізольованою ЛМ (I група), у 23 пацієнток – з поєднанням ЛМ та дисгормональних захворювань грудної залози (ДЗГЗ) (II група), у 27 жінок – з поєднанням наведеної вище патології матки і захворювань щитоподібної залози (III група) та у 25 пацієнток – з поєднанням ЛМ, ДЗГЗ і патології щитоподібної залози (IV група), яким до радикального втручання за показаннями була проведена гістеректомія.

**Результати.** Виявлені загальні зміни, притаманні ЛМ, на ультраструктурному рівні у формі гіпертрофії гладком'язових клітин з інтенсифікацією в них метаболічних процесів, збільшення синтетичної діяльності клітин та гіперкооперації міоцитів.

У разі ізольованого розвитку ЛМ переважали пошкодження органел міоцитів дегенеративно-деструктивного характеру на тлі вираженого перицелюлярного фіброзу, у той час як у разі поєднання міоми та патології грудних або щитоподібної залоз – значне збільшення кількості енергетичних та пластичних органел (мітохондрій, рибосом та ендоплазматичного ретикулума) з гіперкооперацією клітин. У випадках поєднання дисгормональної патології матки, грудних та щитоподібної залоз виявлені найбільш виражені ультраструктурні зміни, які свідчили про інтенсифікацію енергетичного та пластичного обмінів, підвищення синтезу скорочувальних білків та збільшення проліферативного потенціалу клітин разом із поступовими процесами загибелі деяких міоцитів.

**Заключення.** Результати даного дослідження є підставою для розроблення диференційованої тактики ведення лейоміом матки при різних клініко-патогенетичних варіантах її розвитку.

**Ключові слова:** лейоміома матки, патологія грудних і щитоподібної залоз, електронна мікроскопія, ультраструктурні зміни, міоцит, органи, перицелюлярний фіброз, дегенеративно-деструктивні зміни.

Одним з найпоширеніших утворень статевих органів є лейоміома матки (ЛМ) – доброякісна пухлина, яка нерідко спричиняє маткові кровотечі, больовий синдром, симптоми компресії суміжних органів та суттєво знижує якість життя жінки.

На сьогодні вже достеменно вивчено багато ланок механізму розвитку ЛМ, тривало вивчаються морфологічні характеристики пухлини. Різниця у результатах досліджень різних авторів, діаметрально протилежні трактовки результатів і поглядів на морфо- і патогенез ЛМ [1–5], відсутність єдиного погляду на тактику лікування зумовлюють необхідність подальшого вивчення окремих ланок патогенезу та морфофункціональних характеристик пухлини.

У той самий час клінічно спостерігаються різні варіанти розвитку ЛМ та різна чутливість до лікування. У попередніх дослідженнях було виявлено, що ізольовані ЛМ часто рос-

туть повільно у формі поодиноких вузлів, та у разі поєднання з дисгормональними захворюваннями грудних та щитоподібної залоз спостерігається швидкий ріст пухлини зі здебільшого множинними вузлами [6].

Численні дослідження присвячені морфології ЛМ, однак проводились вони здебільшого з позицій патоморфологічних досліджень без урахування клінічного варіанта розвитку захворювання та його перебігу. Гістологами ретельно описана структурна характеристика ЛМ та стадійність її морфогенезу [1–3].

До останнього часу ведеться дискусія щодо істинної природи ЛМ: низка авторів вважають ЛМ істинною доброякісною пухлиною, здійною до проліферації на підставі виявлених у дослідженнях мітозів, маркерів проліферації і малігнізації; інші ж розцінюють її лише як регенераторний проліферат, подібний до рубця, і тим самим заперечують онкологічну настороженість [1, 3–5, 7].

Запропоновано багато гістологічних класифікацій ЛМ, у тому числі класифікація ВООЗ (2007), згідно з якою виділяють звичайну, клітинну, «хімерну», епітеліоїдну, проліферувальну лейоміому, внутрішньосудинний лейоміоматоз та ЛМ, що малігнізується; класифікації за С. Hamlin, N. Finkler (1992); Г. Аккерман (1997); S.G. Silverberg, R.J. Kurman (1991) [2, 5, 7–9]. За переважанням складу тканини інші автори поділяють ЛМ на міому, фіброміому, ангіоміому та аденоміому [8, 10]. Однак такі класифікації малоінформативні для вибору тактики лікування і клінічного прогнозу захворювання, адже діагноз встановлюють вже за умов наявності видаленої тканини після обраного і вже здійсненого хірургічного втручання [5, 8, 10].

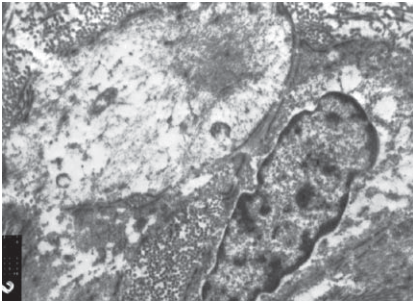
Тому розгляд клініко-морфологічних паралелей, які можуть дати уявлення про морфофункціональні особливості ЛМ щодо прогнозу її росту та чутливості до різних методів терапії, набуває особливого значення. Нові можливості для ретельного вивчення будови тканин та розуміння їхнього функціонування дає електронна мікроскопія.

**Мета дослідження:** вивчення ультраструктурних особливостей будови ЛМ у випадках ізольованого її росту та поєданого з патологією грудних та щитоподібної залоз.

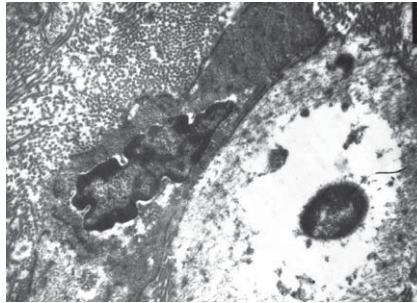
## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено електронно-мікроскопічне дослідження видалених маток 111 жінок з ЛМ. З них: у 36 жінок – з ізольованою ЛМ (I група), у 23 пацієнток – з поєднанням ЛМ та дисгормональних захворювань грудної залози (ДЗГЗ) (II група), у 27 жінок – з поєднанням наведеної вище патології матки і захворювань щитоподібної залози (III група) та у 25 пацієнток – з поєднанням ЛМ, ДЗГЗ і патології щитоподібної залози (IV група), яким до радикального втручання за показаннями була проведена гістеректомія.

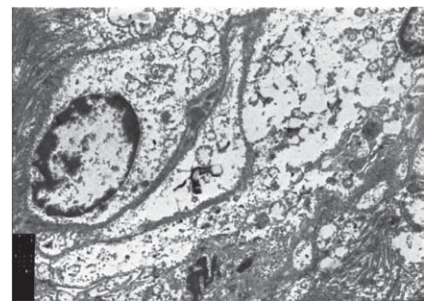
Для вивчення ультраструктурної будови пухлин частину матеріалу занурювали у 2,5% розчин глутаральдегіду з наступною фіксацією у 2% розчин чотириокису осмію. Після зневоднення у спиртах та ацетоні матеріал занурювали у суміш епоноу з аралдитом за загальноприйнятною методикою. З



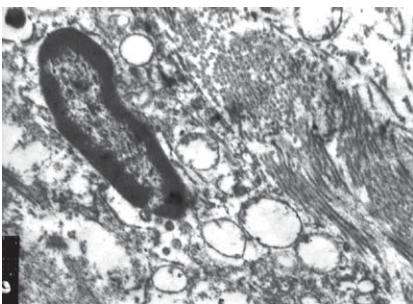
**Мал. 1. Електронограма.** Лейоміома матки пацієнтки Б. (IV група дослідження). Вогнище порушення архітекτονіки, лізис і незрілість міофібрил гладком'язових клітин. Зб. 6000



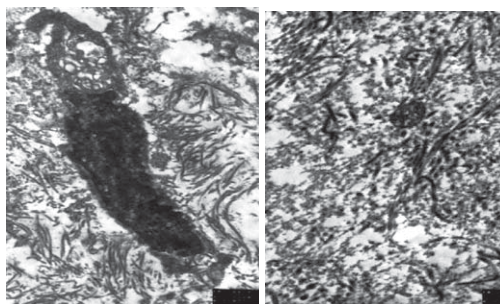
**Мал. 2. Електронограма.** Лейоміома матки пацієнтки Д. (II група дослідження). Міжклітинні контакти між «темним» та «світлим» міоцитами. Пікноз ядра і деструкція гладком'язової клітини разом з лізисом перинуклеарних фібрил. Зб. 6000



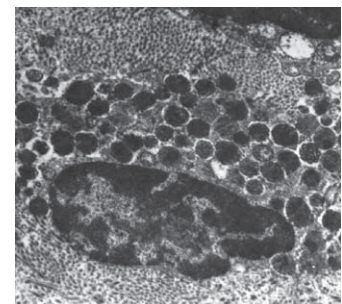
**Мал. 3. Електронограма.** Лейоміома матки пацієнтки К. (I група дослідження). Деструкція, зменшення кількості рибосом, набряк та розрив цистерн ендоплазматичної сітки. Зб. 8000



**Мал. 4. Електронограма.** Лейоміома матки пацієнтки Б. (I група дослідження). Редукція крист мітохондрій, деструкція, зменшення кількості рибосом. Ділянки колагенових волокон. Зб. 8000



**Мал. 5. Електронограма.** Лейоміома матки пацієнтки З. (I група дослідження). Виразений перицелюлярний фіброз (а). Безклітинні ділянки з розволокненням колагенових та еластичних волокон (б). Зб. 6000



**Мал. 6. Електронограма.** Лейоміома матки пацієнтки К. (I група дослідження). Клітини із множинними везикулами зі щільним вмістом у формі скручених волокон та перицелюлярний фіброз. Зб. 8000

блоків на ультрамікромомі ULTRACUT готували серійні ультратонкі зрізи, які контрастували ураніацетатом і цитратом свинцю. Ультратонкі зрізи вивчали за допомогою електронного мікроскопу «Selmi ПЭМ-125К».

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

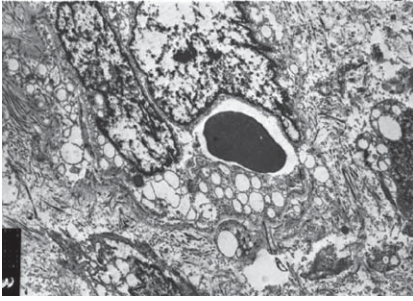
Аналіз ультраструктурних досліджень ЛМ виявив наявність загальних змін гладком'язових клітин. Спостерігалось порушення архітекτονіки міофібрил майже в усіх випадках за рахунок незрілості, деструкції чи лізису міофібрил (мал. 1). При цьому в одних і тих самих лейоміомах виявляли ділянки з різним ступенем деструкції, і навіть поряд розташовувалися міоцити з явищами різного ступеня патологічних змін.

Так, нормальна архітектоніка гладком'язової клітини незмінного міометрія характеризувалася середніми розмірами (від 40 до 100 мкм) міоцита веретеноподібної форми, більшу частину якої займають міофібрили (тонкі волокна актину і товстіші – міозину), що подекуди пронизували щільні тільця. У центрі клітини було розташоване овальної чи продовгуватої форми ядро, заповнене хроматином різного ступеня конденсації. На периферії ядра візуалізувалася більша кількість конденсованого (з більшою електронною щільністю) хроматину, у центрі – одне або два ядерці. У перинуклеарному просторі зазвичай розташовувалися канали ендоплазматичного ретикулума. Органели також були розташовані у переважній більшості випадків у вільній від міофібрил перинуклеарній зоні, адже більшість клітинного простору нормального міо-

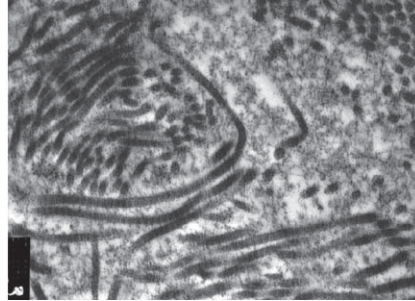
цита займає потужний контрактильний апарат міоцита. Безпосередньо ядро оточували нечисленні цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, на мембранах яких була розташована велика кількість рибосом. Подекуди візуалізувалися цистерни гладенького ендоплазматичного ретикулума та іноді – пластинчасті цистерни комплексу Гольджі з дрібногранулярним вмістом середньої електронної щільності. Поряд із ендоплазматичним ретикулумом були розкидані мітохондрії з великою кількістю крист. Сарколема мала чітку тришарову будову, у примембранній зоні спостерігалися численні мікропіноцитарні пухирці. Сусідні міоцити подекуди утворювали між собою щільні та десмосомоподібні контакти, які мали форму пальцеподібних випинів клітинної мембрани. Контакти виявлялись як між клітинами бік-у-бік, так і між кінцевими ділянками міоцитів загостреної форми. Навколо клітин візуалізувалася електронно-прозора основна речовина, у якій спостерігалася невелика кількість колагенових та еластичних волокон. Характерною особливістю структури здорового міометрія було правильне поздовжнє розташування клітин та відповідна кількість сполучнотканинного компонента, що, вірогідно, відіграє значну роль у скорочувальній функції здорового міометрія.

Гладком'язові клітини ЛМ у цілому характеризувалися подібною до звичайних міоцитів матки ультраструктурою, однак здебільшого із загальною гіпертрофією клітин, збільшенням розмірів ядра та розвитком дегенеративних процесів різного ступеня. При цьому деякі міоцити міоми були значно гіпертрофовані (до 250–300 мкм), у той час як інші –

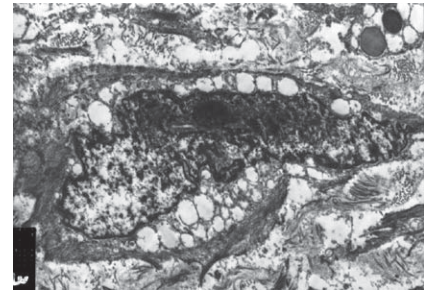




**Мал. 7. Електронограма. Лейоміома матки пацієнтки Щ. (II група дослідження). Судини з потовщеною стінкою. Зб. 8000**



**Мал. 8. Електронограма. Лейоміома матки пацієнтки С. (III група дослідження). Вогнища колагенових фібрил. Зб. 10 000**



**Мал. 9. Електронограма. Лейоміома матки пацієнтки Г. (IV група дослідження). Збільшення розмірів ядра з наявністю множинних складок та інвагінацій ядерної мембрани. Зб. 8000**

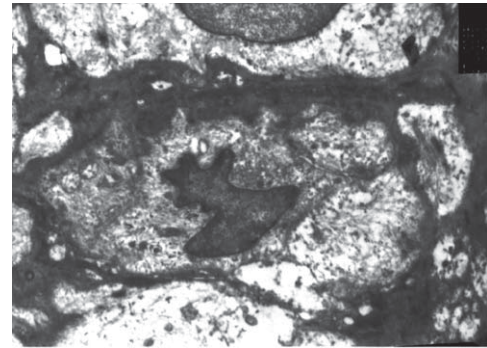
коротші за нормальні, варіабельної форми. Спостерігалось порушення правильного взаємовідношення гладком'язових клітин – розташування їх у вузлах лейоміоми характеризувалося різними напрямками, при цьому клітини перепліталися між собою. Відзначалося також збільшення кількості мітохондрій з великою кількістю крист та наявністю електронно-щільного матриксу. У багатьох клітинах відзначено розширення цистерн ендоплазматичного ретикулума з цілими агрегатами рибосом та поява структурних компонентів комплексу Гольджі.

У лейоміоматозних міоцитах зафіксовано збільшення міжклітинних контактів у формі напівдесмосом, що представляли собою випини плазмолемми, які займали значну частину поверхні міоцита. Міжклітинні контакти не обмежувалися створенням десмосомоподібних контактів, подекуди спостерігалися високопроникні щілинні канали, що, вірогідно, сприяли тісному обміну інформацією у формі гідрофільних речовин між клітинами. Іноді такі контакти спостерігалися між клітинами з наявністю дегенеративних змін та міоцитами ще без структурної перебудови (мал. 2). Збільшення міжклітинних контактів лейоміоматозних міоцитів свідчить про те, що для міоми матки характерна гіперкооперація гладком'язових клітин. У вільних від напівдесмосом ділянках спостерігалася інтенсифікація мікровезикулярного транспорту у формі збільшення у перимембранному просторі численних пухирців (везикул) з електронно-прозорим вмістом та вакуолей. Зазначені вище особливості, можливо, пов'язані з інтенсифікацією метаболічних процесів у клітині та збільшенні її синтетичної діяльності у ЛМ.

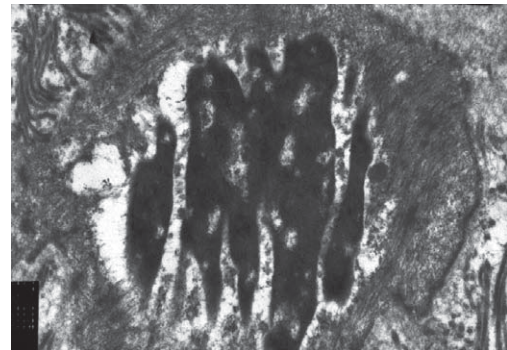
Аналіз результатів електронномікроскопічного дослідження ЛМ по групах жінок виявив окрім загальних змін, які описані вище, характерні для того чи іншого варіанта розвитку міоми відмінності.

У I групі, у якій за морфологічними даними переважну більшість становили пухлини з переважанням сполучнотканинного компонента, міоцити характеризувалися середнім ступенем гіпертрофії. Майже у всіх спостереженнях у більшій чи меншій кількості міоцитів виявлені дегенеративні явища.

Одним з проявів дегенеративних змін міоцитів можна вважати виявлене збільшення кількості і розширення цистерн комплексу Гольджі та утворення великої кількості лізосом. Спостерігалися клітини зі зменшеною кількістю, злипанням або відсутністю скорочувальних міофіламентів, які, можливо, були зруйновані у процесі лізису після вивільнення протеолітичних ферментів лізосом. Виявляли міоцити збільшених розмірів за рахунок загального набряку, у яких органели були відтиснуті на периферію клітини. Виявлені також двоякі зміни гранулярної ендоплазматичної сітки: з



**Мал. 10. Електронограма. Лейоміома матки (IV група дослідження). Міжклітинні контакти. Зб. 8000**



**Мал. 11. Електронограма. Лейоміома матки пацієнтки С. (IV група дослідження). Апоптоз гладком'язових клітин з фрагментацією ядра. Зб. 12 000**

одного боку, відзначено клітини з гіперплазією цистерн, з іншого – вогнища розриву стінок, деструкція, зменшення кількості рибосом (мал. 3). Поодинокі рибосоми при цьому розташовувалися окремо одна від одної без створення характерних скупчень їх у гранулярній сітці (мал. 4).

Спостерігалися також гладком'язові клітини з набряком і збільшенням обсягу мітохондрій з редукцією їхніх крист та просвітленням матриксу, а також міоцити зі зменшеною кількістю мітохондрій та розривом їхніх оболонок.

Слід відзначити, що у 50% спостережень виявлено зміни ядерних структур: порушення їхньої конфігурації, пікноз, апоптоз, зменшення їхніх розмірів, збільшення кількості ядерців. Нерідко зміни ядра у пухлинах з переважанням фіброзної тканини характеризувалися збільшенням його об'єму за рахунок набряку та просвітленням вмісту ядра внаслідок

низької концентрації хроматину, вакуолізацією ядра та де-струкцією ядерної мембрани. Подекуди відзначали ділянки деградації клітинної мембрани.

У разі ізольованого клінічного варіанта ЛМ переважали процеси дегенерації та деструкції як у гладком'язових клітинах та фібробластах, так і в стромальному компоненті.

У I групі значно частіше порівняно з іншими дослідними групами виявляли перичелюлярний фіброз (мал. 5а). Нерідко зміни екстрацелюлярного простору характеризувалися деструкцією та розволокненням колагенових та еластичних волокон (мал. 5б), дифузним набряком строми зі збільшенням рідинних безструктурних ділянок та вогнищ гіалінозу.

Зміни судинної стінки характеризувалися вираженням фіброзом.

Іноді виявляли клітини із множинними везикулами зі щільним вмістом у формі скручених волокон, що свідчило про лізосомальну активність клітин (мал. 6). Крім того, темний колір міоцитів із підвищеним вмістом контрактильних волокон та велика кількість колагенових структур навколо них свідчили про підвищення їхньої білоксинтезувальної функції.

Як було виявлено під час мікроскопічного дослідження, лейоміоми з поєднанням із патологією грудних або щитоподібної залоз (II та III групи дослідження) у більшості випадків були представлені пухлинами з переважанням гладком'язового клітинного компонента. У таких клітинних лейоміомах на ультраструктурному рівні також відзначено дистрофічні процеси, але вони були виражені меншою мірою. У цих пухлинах нерідко виявляли ділянки значно гіпертрофованих міоцитів з різною електронною щільністю. При цьому іноді поряд знаходились темніші гладком'язові клітини, у яких було виявлено збільшення концентрації контрактильних волокон – міофібрил, що і забезпечувало більшу їхню електронну щільність, та міоцитів зі світлою цитоплазмою, вірогідно, за рахунок збільшення кількості цитоплазми і органел клітини та зменшення концентрації актину і міозину.

У клітинах зі збільшенням кількості контрактильних волокон візуалізувалися численні щільні тільця. Зони клітин з різною електронною щільністю здебільшого виявляли по периферії вузлів, і, імовірно, вони відображали різні стадії гіпертрофії міоцита – на початковому етапі синтезу великої кількості контрактильних елементів – актину і міозину, а потім – збільшення кількості осмотично активних компонентів, органел клітини і рідини цитоплазми разом зі збільшенням обсягу міоцита. При цьому візуалізувалися гіпертрофовані міоцити зі світлою цитоплазмою.

Лейоміомам від жінок II групи в основному були притаманні зміни судинних структур з гіалінозом, плазморагією стінок судин та їхнім потовщенням (мал. 7).

У III групі на ультраструктурному рівні більш виражені були зміни гладком'язових клітин у формі порушення архітектоніки міофібрил. Подекуди у саркоплазмі міоцитів виявляли ліпідні включення. У деяких лейоміомах зафіксовано вогнища адипоцитів. Відзначено також виражені вогнища колагенових фібрил (мал. 8) та проліферації і дезорганізації гладком'язових клітин та фібробластів і перичелюлярні фібрози. Спостерігалися фібробласти з великими, багатими на хроматин, ядрами. Фібробласти характеризувалися наявністю добре розвинутих пластинчастого комплексу Гольджі та ендоплазматичного ретикулума з великою кількістю рибосом на мембранах його цистерн, а також великих за розмірами мітохондрій.

За умов поєднання лейоміоми матки з дисгормональною патологією грудних та щитоподібної залоз (IV група) зазначено більшу частку клітинних змін з проліферацією. Спостерігалися різні за формою та розміром клітини. Зміни ядер у

лейоміомах з проліферацією здебільшого характеризувалися збільшенням їхнього розміру та наявністю множинних складок та інвагінацій ядерної мембрани, внаслідок чого збільшувалася активна поверхня ядра (мал. 9).

Подекуди виявляли ядра підвищеної електронної щільності за рахунок збільшення кількості хроматину, а також ядра зі зниженою електронною щільністю внаслідок зменшення частки його конденсованої форми. Фіксували клітини з поліморфізмом ядерних структур. Наявність міоцитів з декількома ядрами свідчила про незавершеність поодиноких процесів мітозів клітин. Зазначені вище зміни можуть характеризувати активізацію ядерних структур та збільшення проліферативного потенціалу.

Відзначено гіперкооперацію клітин зі створенням десмосомоподібних у формі випинів плазмолем та щільних контактів (мал. 10), внаслідок чого лінія поєднання міоцитів мала зигзагоподібну форму.

Іноді виявляли численні розширені цистерни ендоплазматичного ретикулума та появу комплексу Гольджі у формі сітки навколо ядра з великою кількістю піноцитозних пухирців (кавеол) по периферії саркоплазми міоцита. Збільшення кількості кавеол у перимембранному просторі свідчило про піноцитозну активність таких клітин. Характерною особливістю клітинних лейоміом з проліферацією було збільшення кількості мітохондрій з вираженими кристами, що свідчило про активізацію енергетичних процесів клітини. При цьому зі швидким ростом пухлини на тлі збільшення клітинного компонента виявлено незначну кількість сполучної тканини, зокрема колагенових волокон, що свідчило про переважання проліферативної функції над синтетичною. Отже, проліферація гладком'язових клітин у цих пухлинах не супроводжувалася адекватним розвитком сполучної тканини. У стромі фіксували виражену сітку розгалужених дрібних кровоносних судин.

У тих самих пухлинах в окремих клітинах або у цілих ділянках спостерігалася і дегенерація гладком'язових клітин з процесами, подібними до описаних вище: набряк і вакуолізація цитоплазми, дегенерація ядерної мембрани, набряк і фрагментація ядра (мал. 11), зменшення кількості крист, набряк та деградація мітохондрій, розрив цистерн ендоплазматичного ретикулума та деструкція сарколеми, розпад міофібрилярних структур під дією лізосомальних ферментів. Дані процеси характеризували різні стадії загибелі клітини. Деякі міоцити представляли собою клітини, серед структурних компонентів яких можна було розрізнити лише набухше ядро з низьким вмістом хроматину та розширені цистерни комплексу Гольджі (див. мал. 1). Динаміка подальшої дегенерації органел такої клітини може призвести до повної загибелі міоцита.

Отже, у разі розвитку ЛМ на ультраструктурному рівні виявлені загальні зміни гладком'язових клітин у формі їхньої гіпертрофії з інтенсифікацією метаболічних процесів, збільшення їхньої синтетичної діяльності у ЛМ та гіперкооперації міоцитів. Гладком'язовим клітинам міоми притаманне також виражене порушення органел скорочувального апарату – міофібрил, значне збільшення енергетичних та пластичних органел (мітохондрій, рибосом і ретикулума) та пошкодження ядерних структур.

При цьому найбільш виражені зміни та пошкодження органел дегенеративно-деструктивного характеру відзначено у разі ізольованого розвитку ЛМ, що характеризувалися деградацією міофібрил, пошкодженням ядерних структур у формі вакуолізації та пікнозу ядер, розширенням комплексу Гольджі та появою лізосом разом зі зменшенням кількості рибосом і мітохондрій, а також загальним набряком міоцита та деструкцією клітинної мембрани на тлі вираженого перичелюлярного фіброзу.



У разі поєднання ЛМ з ДЗГЗ або патологією щитоподібної залози переважали клітинні міоми із міоцитами двох видів – темних за рахунок переважання в них контрактильного апарату і світлих, в яких виявляли контрактильний та синтетичний апарати, значне збільшення енергетичних та пластичних органел (мітохондрій, рибосом та ендоплазматичного ретикулула) з гіперкооперацією клітин, а також велику кількість і значні зміни стінки судин.

У випадках поєднання дисгормональної патології матки, грудної та щитоподібної залоз виявлені найбільш виражені ультраструктурні зміни, які проявлялись, з одного боку, активізацією ядерних структур у формі їхнього збільшення, деконденсації хроматину та появи декількох ядер у клітинах, збільшення кількості мітохондрій та їхніх внутрішніх крист, рибосом, примембранних піноцитозних кавеол разом із розширенням цистерн ендоплазматичного ретикулула та комплексу Гольджі, а з іншого – розвитком деструктивно-дегенеративних процесів із набряком та деградацією клітинних органел і деструкцією сарколеми. Отже, можна припустити, що в гладком'язових клітинах лейоміом у разі розвитку поєднаних дисгормональних процесів матки, грудної та щитоподібної залоз відбувається інтенсифікація

енергетичного та пластичного обмінів, підвищення синтезу скорочувальних білків та збільшення проліферативного потенціалу клітин разом із поступовими процесами загибелі деяких міоцитів.

## ВИСНОВКИ

Отримані дані щодо ультраструктурної організації лейоміоми матки (ЛМ) значною мірою пояснюють клінічні характеристики різних патогенетичних варіантів міом матки. Переважання фіброзу та змін дегенеративно-деструктивного характеру пояснює повільний ріст ізольованої ЛМ з наявністю ультразвукових ознак фіброзу, порушення живлення та деструкції: підвищеної щільності, наявності анехогенних та гіперехогенних включень на тлі незначної васкуляризації вузлів.

Виявлена інтенсифікація енергетичного та пластичного обмінів, ознаки підвищеного проліферативного потенціалу пояснюють швидкий ріст пухлини та часту наявність багатовузлових ЛМ у разі поєднаної патології матки, грудної та щитоподібної залоз. Це є підставою для розроблення диференційованої тактики ведення ЛМ при різних клініко-патогенетичних варіантах її розвитку.

## Ультраструктурные особенности различных клинико-патогенетических вариантов лейомиомы матки

*Н.В. Косей*

**Цель исследования:** изучение ультраструктурных особенностей строения лейомиомы матки (ЛМ) в случаях изолированного ее роста и сочетанного с патологией грудных и щитовидной желез.

**Материалы и методы.** Было проведено электронно-микроскопическое исследование удаленных маток 111 женщин с ММ. Из них у 36 женщин – с изолированной ЛМ (I группа), у 23 пациенток – с сочетанием ЛМ и дисгормональными заболеваниями грудной железы (ДЗГЖ) (II группа), у 27 женщин – с сочетанием приведенной выше патологии матки и заболеваний щитовидной железы (III группа) и у 25 пациенток – с сочетанием ЛМ, ДЗГЖ и патологии щитовидной железы (IV группа), которым с радикальным вмешательством по показаниям была проведена гистерэктомия.

**Результаты.** Выявлены общие изменения, присущие ЛМ, на ультраструктурном уровне в форме гипертрофии гладкомышечных клеток с интенсификацией в них метаболических процессов, увеличение синтетической функции клеток и гиперкооперации миоцитов. Особенностью изолированного развития ЛМ были изменения органелл в миоцитах дегенеративно-деструктивного характера на фоне выраженного перичеллюлярного фиброза, в то время как в случаях сочетания миомы и патологии грудных или щитовидной желез – значительное увеличение количества энергетических и пластических органелл (митохондрий, рибосом и ендоплазматического ретикулула) с гиперкооперацией клеток. В случаях сочетания дисгормональной патологии матки, грудной и щитовидной желез выявлены наиболее выраженные ультраструктурные изменения, свидетельствующие об интенсификации энергетического и пластического обменов, повышении синтеза сократительных белков и увеличении пролиферативного потенциала клеток наряду с постепенными процессами гибели некоторых миоцитов.

**Заключение.** Результаты данного исследования являются основанием для разработки дифференцированной тактики ведения лейомиом матки при различных клинико-патогенетических вариантах ее развития.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, патология грудных и щитовидной желез, электронная микроскопия, ультраструктурные изменения, миоцит, органеллы, перичеллюлярный фиброз, дегенеративно-деструктивные изменения.

## Ultrastructural characteristics of different clinical and pathogenetic variants of uterine leiomyoma

*N.V. Kosey*

**The objective:** to study the ultrastructural features of the structure of uterine leiomyoma (LM) in cases of its isolated growth and connected with the pathology of the thoracic and thyroid glands.

**Materials and methods.** An electron microscopic study was carried out on remote females of 111 women with LM. Of them, 36 women – with isolated LM (group I), 23 patients – with a combination of LM and breast dyshormonal diseases (II group), in 27 women – with a combination of the above pathology of the uterus and diseases of the thyroid gland (III group) and in 25 patients – with a combination of LM, DZGZH and thyroid pathology (group IV), who underwent radical hysterectomy for indications.

**Results.** The general changes inherent in LM have been revealed at the ultrastructural level in the form of hypertrophy of smooth muscle cells with the intensification of metabolic processes in them, an increase in the synthetic function of cells and hypercooperative myocytes.

The peculiarity of the isolated development of LM was changes in the organelles in myocytes of a degenerative-destructive nature against the background of pronounced pericellular fibrosis, whereas in cases of a combination of fibroids and the pathology of the thoracic or thyroid glands, a significant increase in the number of energy and plastic organelles (mitochondria, ribosomes and endoplasmic reticulum) hypercooperative cells. In the cases of a combination of dyshormonal pathology of the uterus, thoracic and thyroid glands, the most pronounced ultrastructural changes are revealed, indicating intensification of energy and plastic metabolism, an increase in the synthesis of contractile proteins and an increase in the proliferative potential of the cells along with the gradual processes of death of certain myocytes.

**Conclusion.** The results of this study are the basis for the development of differentiated tactics for the management of uterine leiomyoma in various clinical and pathogenetic variants of its development.

**Key words:** uterine leiomyoma, pathology of the thoracic and thyroid glands, electron microscopy, ultrastructural changes, myocyte, organelles, pericellular fibrosis, degenerative-destructive changes.

## Сведения об авторе

**Косей Наталья Васильевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 443-04-58

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Морфогенез и ангиогенез простых и пролиферирующих миом матки / И.С. Сидорова, В.Е. Гридасова, О.В. Зайратьянц [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – Т. 4, № 1. – С. 8–11.
2. Хмельницький О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний / О.К. Хмельницький. – СПб.: СОТИС, 1994. – 479 с.
3. Clinico-morpho-ultrasonographical characteristics of large uterine leiomyoma in females during late reproductive and premenopausal period / Т.І. Іашвілі, Ш.Ш. Кхеродинашвілі, Т.Г. Дзорбенадзе [et al.] // Georgian Med News. – 2006. – Vol. 139. – P. 40–43.
4. Leppert P.C. Comparative ultrastructure of collagen fibrils in uterine leiomyomas and normal myometrium / Leppert P.C., Baginski T., Prupas C. [et al.] // Fertil Steril. – 2004. – Oct;82 Suppl 3. – P. 1182–7.
5. Silverberg S.D. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease (Atlas of Tumor Pathology) / S.D. Silverberg, R.J. Kurman. – 3rd Series, Fascicle 3. – Washington, American Registry of Pathology Armed Forces Institute of Pathology. – 1992. – 256 p.
6. Татарчук Т.Ф., Коцей Н.В., Могилювський Д.М. Ехографічні та доплерографічні особливості різних клініко-патогенетичних варіантів лейоміоми матки // Репродуктивное здоровье женщин. – 2007. – № 3 (32). – С. 125–129.
7. Ito F. Ultrastructural comparison of uterine leiomyoma cells from the same myoma nodule before and after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. / Ito F., Kawamura N, Ichimura T. [et al.] // Fertil Steril. – 2001 Jan. – 75 (1). – P. 125–30.
8. Stewart E.A. Histology and pathogenesis of uterine leiomyomas (fibroids) / Stewart E.A.; Laughlin-Tommaso S.K.; Barbieri R.L. [et al.] – 2017. [www.uptodate.com/.../histology-and-pathogenesis-of-uterine](http://www.uptodate.com/.../histology-and-pathogenesis-of-uterine).
9. Sanz-Ortega J. Morphologic and molecular characteristics of uterine leiomyomas in hereditary leiomyomatosis and renal cancer (HLRCC) syndrome / Sanz-Ortega J., Vocke C., Stratton P. [et al.] // Am J Surg Pathol. – 2013, Jan. – 37 (1). – P. 74–80.
10. McCluggage W. Gl. Uterine Angioleiomyomas: A Report of 3 Cases of a Distinctive Benign Leiomyoma Variant W/ Glenn McCluggage, A. Boyde // International Journal of Surgical Pathology. – 2007. – Vol. 15, № 3. – P. 262–265.

Статья поступила в редакцию 23.03.2018

## ДО УВАГИ АВТОРІВ! АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

*Open Researcher and Contributor ID (ORCID) – міжнародний ідентифікатор науковця*

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID - це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їхньої дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

У реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password2 (Пароль)», «Confirm password».

У перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Не можна створювати нового профілю з тією самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong», приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до

персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме – новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ідентифікатора ORCID знаходиться у лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID – це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає у заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.

# Причини хірургічного лікування придатків матки та його наслідки у жінок з безплідністю

А.Є. Дубчак<sup>1,2</sup>, О.В. Мілевський<sup>1</sup>, Н.М. Обейд<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>3</sup>КУ «Центральна міська лікарня № 1», м. Житомир

**Мета дослідження:** визначення причин та наслідків хірургічного лікування придатків матки у жінок з безплідністю.

**Матеріали та методи.** Обстежені 120 жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним фактором безплідності та доброякісними утвореннями яєчників, позаматковою вагітністю, яким проведено органозберігальне оперативне втручання на придатках матки в ургентному та плановому порядку.

**Результати.** За результатами обстеження 76 (63,7%) жінкам основної групи (1-а група) хірургічне лікування було проведено у плановому порядку, 44 (36,7%) пацієнткам основної групи (2-а група) хірургічне лікування було проведено в ургентному порядку.

Причинами хірургічного втручання у жінок з безплідністю на придатках матки в ургентному порядку була апоплексія яєчника, порушена позаматкова вагітність, у плановому порядку – доброякісні утворення яєчників, апоплексія яєчника, непорушена трубна вагітність.

**Заключення.** Виявлено погіршення показників оваріального резерву яєчників, який значною мірою залежить від плановості хірургічної терапії і супутнього обсягу оперативного втручання, та психологічну дезадаптацію більшості обстежених пацієнток, хірургічне лікування яким було проведено в ургентному порядку.

**Ключові слова:** безплідність, операції на придатках матки, оваріальний резерв.

Однією з найбільш важливих медико-соціальних та клініко-організаційних проблем у сучасних соціально-економічних умовах залишається стан репродуктивного здоров'я жінок [1–3]. Особливо актуальним і необхідним є забезпечення своєчасної діагностики та ефективності лікування гінекологічних захворювань, які на сьогодні мають високий рівень поширеності серед жінок молодого і працездатного віку [4–7]. Під час хірургічного лікування жінок з наявністю гінекологічної патології головне завдання щодо забезпечення якості та ефективності – це раціональний вибір методів оперативного втручання з максимальним відновленням функції органів малого таза [2].

Важливим аргументом, що пояснює значущість даної проблеми, є також вплив пухлиноподібних утворень яєчників, доброякісних пухлин яєчників на репродуктивну функцію пацієнток, у зв'язку з чим проблема набуває соціального і демографічного значення [8, 9]. Особливий інтерес представляє сучасний підхід до вирішення питань, пов'язаних зі станом репродуктивної системи даного контингенту хворих. Подальше зростання числа гінекологічних захворювань і питома вага жінок, які потребують оперативної гінекологічної терапії, визначають необхідність розроблення і обґрунтування критеріїв і показань до госпіталізації, хірургічного лікування, вибору найбільш оптимальних, ефективних і функціонально безпечних методів оперативного втручання у жінок [1–7].

**Мета дослідження:** визначення причин та наслідків хірургічного лікування придатків матки у жінок з безплідністю.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведене на базі відділення реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» м. Києва, відділення термінової гінекологічної допомоги КУ ЦМЛ № 1 та відділення малоінвазивної хірургії ЖОКЛ м. Житомир з 2013 до 2016 р. на підставі обстеження та лікування 120 жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним фактором безплідності та доброякісними утвореннями яєчників, позаматковою вагітністю, яким проведено органозберігальне оперативне втручання на придатках матки (основна група).

У плановому порядку хірургічне лікування було проведено 76 (63,7%) обстеженими основної групи (1-а група), в ургентному порядку хірургічне лікування було проведено 44 (36,7%) пацієнткам основної групи (2-а група). У контрольну групу увійшли 20 пацієнток з реалізованою репродуктивною функцією без наявності безплідності (3-я група). У групу порівняння увійшли 20 жінок репродуктивного віку з безплідністю без оперативного втручання (4-а група).

Об'єм хірургічного лікування пацієнток визначали індивідуально у кожному конкретному випадку з урахуванням стану і фертильності пацієнток, вираженості спайкового процесу і наявності супутньої патології. Показанням до екстреного хірургічного лікування пацієнток частіше був розрив капсули кісти, апоплексія яєчника, порушена позаматкова вагітність. Лапароскопію проводили за традиційною методикою, під ендотрахеальним наркозом з використанням лапароскопа Karl Storz 7 (Німеччина) і Olympus (Японія) після відповідного обстеження та підготовки жінок. Усі операції на придатках матки виконані лапаротомічним доступом за Пфанненштилем. Після виконання запланованого обсягу операції застосовували різний синтетичний шовний матеріал. Ушивання шкіри проводили шляхом накладення косметичного шва.

Вивчали оваріальний резерв на підставі визначення концентрації ФСГ у сироватці крові, вмісту у крові АМГ, ультразвукового визначення об'єму яєчників, проводили підрахунок кількості антральних фолікулів. Гормональні дослідження виконували на 2–3-й день менструального циклу або на 2–3-й день менструальноподібної реакції після операції і через 30 днів після операції. Об'єм яєчників визначали на 2–5-й дні циклу і вираховували на підставі трьох вимірювань, зроблених у двох площинах, за такою формулою:

$$V=0,5236 \times L \times W \times T,$$

де L – довжина,

W – ширина,

T – товщина яєчника.

Для вивчення психоемоційного стану заповнювали анкету Спілберґера–Ханіна та САН. Отримані дані обробляли за правилами параметричної (t-критерій Стьюдента) і непараметричної статистики. Відмінності вважали достовірними при  $p \leq 0,05$ . Результати оцінювали до і після операції і через 3 міс після хірургічного лікування за комплексом клініко-лабораторних показників, ультразвукового сканування органів малого таза.



РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ  
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених жінок становив  $29,5 \pm 1,3$  року, статистичної різниці за віком між групами не виявлено. Серед обстежених жінок переважали службовці – 73 (60,8%) пацієнтки, робітниць було 22 (18,3%), 17 (14,2%) домогосподарок, працівниць сфери сільського господарства – 3 (2,5%), студенток – 5 (4,2%). Під час вивчення особливостей менструальної функції в обстежених жінок основної групи виявлено, що більшість пацієнток 1-ї групи фіксували значну кровотрату під час менструації. Болочість менструації відзначали 13 (17,1%) жінок 1-ї групи та 12 (27,3%) хворих 2-ї групи. Найчастіше дисменорею діагностували у пацієнток 2-ї групи.

Серед порушень менструальної функції частіше виявляли менометрорагію та гіперполіменорею у жінок 2-ї групи (11,4 та 25,0% відповідно). Майже половина жінок 1, 2-ї та 4-ї груп не вагітніли протягом 6–10 років. Хворі з тривалістю безплідності від 2 до 5 років становили дещо менший відсоток. Вірогідної різниці за тривалістю безплідності залежно від її виду в обстежених жінок основної групи також не виявлено ( $p > 0,05$ ). Переважна більшість жінок тривалий час змушена була звертатись до лікарів з приводу безплідності у результаті невдалого її лікування. Частота первинної та вторинної безплідності в обстежених жінок суттєво не відрізнялась ( $p > 0,05$ ).

Більшість пацієнток 1-ї групи причиною безплідності називали ранній початок статевого життя, 2-ї та контрольної груп – перенесені запальні процеси та операції на внутрішніх статевих органах. Із анамнезу встановлено, що у 7 (9,2%) жінок 1-ї групи діагностована позаматкова вагітність, причому в 1 (1,3%) з них – двічі; в обстежених 2-ї групи – 8 (18,2%) випадків, у 2 (4,5%) – двічі. Завмерла вагітність у малому терміні виявлена у 2 (2,6%) пацієнток 1-ї групи, двічі – в 1 (1,3%) з них; у 5 (11,3%) – 2-ї групи, двічі – у 2 (4,5%) жінок. Мимовільні аборти у малому терміні були у 4 (5,3%) жінок 1-ї групи, двічі – в 1 (1,3%) з них; у 5 (11,4%) жінок 2-ї групи, двічі – в 1 (1,3%) з них. У 9 (11,8%) пацієнток 1-ї та у 19 (27,2%) – 2-ї групи фіксували поєднання кількох причин безплідності.

Отже, у жінок, які були прооперовані в ургентному порядку, основною причиною безплідності виявилися: раніше перенесений запальний процес внутрішніх статевих органів, ранній початок статевого життя, перенесені операції на органах малого таза і черевної порожнини та артіфіційні і мимовільні аборти.

Результати вивчення сімейного анамнезу продемонстрували, що 42 (35,0%) жінки основної групи мали обтяжену спадковість і високу частоту перенесених захворювань. У 23 (19,2%) матерів обстежуваних пацієнток в анамнезі були посилання на різні порушення менструального циклу. Ендокринні захворювання в анамнезі мали 25 (20,8) матерів, з них цукровий діабет – 11 (9,2%) матерів. Обтяжений сімейний онкологічний анамнез виявлено у 22 (18,3%) пацієнток основної групи, з них пухлини репродуктивної сфери діагностували у 17 (14,2%) жінок. Захворювання серцево-судинної системи були виявлені у 19 (15,8%) сім'ях.

Отже, аналіз анамнестичних даних засвідчив, що більшість пацієнток основної групи мали обтяжену спадковість (35,0%), сімейну онкологічну патологію (18,3%), різні форми сімейних ендокринопатій переважно автоімунного генезу (20,8%).

Причинами звернення пацієнток, обстежуваних у межах даного дослідження, були доброякісні утворення яєчників, апоплексія яєчників, позаматкова вагітність на тлі трубно-перитонеальної безплідності. Під час аналізу супутніх гінекологічних захворювань були виявлені види патології репродуктивної сфери, які найбільш часто реєстрували. З приводу супутніх гінекологічних захворювань оперативні втручання були виконані у 20 (16,7%) пацієнток основної групи. У 8 (6,7%) з них була проведена гістероскопія з видаленням гіперплазованого ендометрія, у 3 (2,5%) – гістероскопія з роздільним діагностичним вишкрібанням порожнини матки з

приводу хронічного ендометриту, у 10 (8,3%) – гістероскопія з видаленням поліпа ендометрія, у 8 (6,7%) видалення поліпа каналу шийки матки і в 1 (0,8%) – видалення кісти бартолінової залози. З приводу дисплазії шийки матки 11 (9,2%) жінкам проводили радіохвильову деструкцію шийки матки.

У плановому порядку на яєчниках оперативне втручання було проведено 40 жінкам (1а основна група). З них у 18 була проведена кістектомія з приводу дермоїдної кісти та кісти жовтого тіла із залишенням здорової тканини яєчника; у 16 жінок була проведена біопсія, дрільінг або резекція яєчників з приводу СПКЯ; ушивання яєчника або його коагуляція – у 6 жінок. Оперативне втручання на маткових трубах у плановому порядку проведено у 36 жінок (1б основна група). З них тубектомія (однобічна) проведена у 2 (5,5%) жінок з приводу позаматкової вагітності (1 – 2,8%) або сактосальпінксу (1 – 2,8%), фімбріопластика – у 8 (22,2%) пацієнток, сальпінготомія з приводу позаматкової вагітності – у 12 (33,3%) жінок, сальпінгооваріолізис – у 18 (50,0%) жінок. Залежно від доступу – лапароскопія з використанням монополярної або біполярної електрохірургії була проведена у 54 жінок 1-ї групи (у 28 у 1а групі, у 26 – у 1б групі), а лапаротомія – у 22 пацієнток 1-ї групи (у 12 у 1а та у 10 – у 1б групі).

На яєчниках в ургентному порядку було проведено 19 втручань (2а основна група): ушивання або коагуляція яєчника з приводу апоплексії в 11 пацієнток та з приводу кісти яєчника (кістектомія із залишенням здорової тканини яєчника) – у 8 жінок. У 25 жінок 2-ї основної групи в ургентному порядку (2б група) було проведено оперативне втручання на маткових трубах: із них тубектомія (однобічна) проведена у 4 (16,0%) жінок з приводу позаматкової вагітності (3 – 12,0%) або сактосальпінксу (1 – 4,0%), сальпінготомія з приводу позаматкової вагітності – у 21 (84,0%) пацієнток. Залежно від доступу – лапароскопія з використанням монополярної або біполярної електрохірургії була виконана у 24 жінок (в 11 пацієнток 2а групи та у 13 жінок – 2б групи), а лапаротомія – у 20 пацієнток 2-ї групи (у 8 жінок 2а групи та у 12 – 2б групи).

У 67 (55,8%) жінок основної групи оперативне втручання проводили одночасно на яєчниках та маткових трубах.

Після оперативного лікування у 1-ї і 2-ї групі виявлено зменшення об'єму яєчників і кількості АФ, в основному за рахунок резекції яєчників і кістектомії. Оперативні втручання при трубно-перитонеальному факторі безплідності пригнічують ОР протягом 1 міс після операції, що проявляється зниженням концентрації АМГ у всіх групах. Ці дані узгоджуються з даними літератури [10]. Виявлено, що у 2а групі після ургентних операцій показник цього гомону був нижчий у 2,2 рази ( $0,9 \pm 0,2$  нг/мл), ніж у 1а групі – у пацієнток, котрим операцію проводили у плановому порядку ( $2,1 \pm 0,1$  нг/мл) ( $p \leq 0,05$ ).

Під час аналізу залежно від об'єму втручання на яєчнику виявлено, що у 18 пацієнток у 1а групі і у 8 жінок у 2а групі, які перенесли кістектомію із залишенням яєчкової тканини, рівень АМГ був вищий, ніж у жінок після резекції, біопсії, дрільінгу яєчника або біполярної електродеструкції капсули кісти ( $p \leq 0,05$ ). У 2б групі у пацієнток, у яких ургентні операції проводили на маткових трубах і яєчниках, концентрація АМГ варіювала від 1 до  $1,5$  нг/мл, становлячи у середньому  $1,1 \pm 0,2$  нг/мл. Отримані дані відповідають УЗ-параметрам проведеного оцінювання оваріального резерву. У 2б групі об'єм яєчників зменшився до  $5,1 \pm 0,3$  см<sup>3</sup> за рахунок кістектомії і резекції. Виявлено зниження АФ до  $3,1 \pm 0,4$ . Такі зміни оваріального резерву у післяопераційний період можна пояснити об'ємом оперативного втручання не тільки на яєчниках, але і на маткових трубах.

До оперативного лікування у жінок обох груп визначалися різні рівні реактивної тривожності. У пацієнток 1-ї групи реєстрували переважно низький рівень реактивної тривожності, у 2-ї групі у середньому у 21 (47,7%) пацієнтки виявлені високі показники порушень психоемоційного стану (висока реактивність та особистісна тривожність, помірно виражений рівень нервово-психічного напруження). Після операції виявлено



відсутність високих значень реактивної тривожності в обох групах. Оцінка психічного стану обстежених пацієнток за методикою САН свідчить про зниження сумарного рівня показників у 25 (56,8%) жінок, які були прооперовані в ургентному порядку, причому частіше такі зміни фіксували у пацієнток 2-ї групи, оперованих лапаротомічним доступом. Це можна пояснити більш травматичним способом проведення оперативного лікування та формуванням крайніх варіантів норми (невротичної тріади) і підвищення емоційного напруження.

Проведені дослідження свідчать про психологічну дезадаптацію більшості обстежених пацієнток, хірургічне лікування яким було проведено в ургентному порядку, що обґрунтовує необхідність застосування диференційованих методів лікування.

### ВИСНОВКИ

Причинами хірургічного лікування жінок з безплідністю в ургентному порядку була апоплексія яєчника, порушена поза-

маткова вагітність, у плановому порядку – доброякісна утворення яєчників, апоплексія яєчника, непорушена трубна вагітність.

Провідною причиною безплідності у жінок, які були прооперовані в ургентному порядку на придатках матки, є: раніше перенесений запальний процес внутрішніх статевих органів, ранній початок статевого життя, перенесені операції на органах малого таза та черевної порожнини, артіфіційні та мимовільні аборти.

У жінок з безплідністю після органозберігальних операцій на придатках матки виявлено погіршення показників овариального резерву яєчників, який значною мірою залежить від плановості хірургічного лікування і супутнього обсягу оперативного втручання.

Хірургічні втручання на придатках матки у жінок з безплідністю чинять виражений стресорний вплив на стан цілісного організму, що свідчить про необхідність проведення у ранній післяопераційний період реабілітаційних заходів, спрямованих на підвищення природної резистентності макроорганізму.

### Причины хирургического лечения придатков матки и его последствия у женщин с бесплодием А.Е. Дубчак, А.В. Милевский, Н.Н. Обейд

**Цель исследования:** определение причин и последствий хирургического лечения придатков матки у женщин с бесплодием.

**Материалы и методы.** Обследованы 120 женщин репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и доброкачественными образованиями яичников, внематочной беременностью, которым проведено органосохраняющее оперативное вмешательство на придатках матки в ургентном и плановом порядке.

**Результаты.** По результатам обследования 76 (63,7%) женщинам основной группы (1-я группа) хирургическое лечение было проведено в плановом порядке, 44 (36,7%) пациенткам основной группы (2-я группа) хирургическое лечение было проведено в ургентном порядке. Причинами хирургического вмешательства женщин с бесплодием на придатках матки в ургентном порядке была апоплексия яичника, нарушенная внематочная беременность, в плановом порядке – доброкачественные образования яичников, апоплексия яичника, ненарушенная трубная беременность.

**Заключение.** Выявлено ухудшение показателей овариального резерва яичников, который в значительной степени зависит от плановости хирургической терапии и сопутствующего объема оперативного вмешательства, и психологическую дезадаптацию большинства обследованных пациенток, хирургическое лечение которым было проведено в ургентном порядке.

**Ключевые слова:** бесплодие, операции на придатках матки, овариальный резерв.

### Causes and consequences of surgical treatment on uterine appendages in women with infertility A.E. Dubchak, O.V. Milevskiy, N.M. Obeid

**The objective:** to determine the causes and consequences of surgical treatment of uterine appendages in women with infertility.

**Materials and methods.** 120 women of reproductive age with a tubal peritoneal factor of infertility and benign ovarian formations, an ectopic pregnancy, who underwent organ-preserving surgical intervention on the uterine appendages in urgent and planned order were examined.

**Results.** Based on the results of the survey, 76 (63.7%) women in the main group (group 1) underwent surgical treatment in a planned manner, 44 (36.7%) in the main group (group 2), surgical treatment was performed in urgent order.

The causes of surgical intervention of women with infertility on the uterine appendages in urgent order were ovarian apoplexy, an abnormal ectopic pregnancy, in a planned order – benign ovarian formations, ovarian apoplexy, undisturbed tubal pregnancy.

**Conclusion.** The worsening of the parameters of the ovarian reserve of ovaries, which largely depends on the planned surgical treatment and the concomitant volume of surgical intervention, and the psychological disadaptation of the majority of the examined patients, the surgical treatment of which was carried out in urgent order.

**Key words:** infertility, operations on the appendages of the uterus, ovarian reserve.

### Сведения об авторах

Дубчак Алла Ефремовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 383-40-33. E-mail: besplodiepag@gmail.com

Милевский Александр Валериевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Обейд Наталия Николаевна – КУ «Центральная городская больница № 1», 10000, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 70

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Паращук Ю.С. Безплідність у шлюбі: навч. посібник / Ю.С. Паращук, О.І. Каліновська, М.Г. Грищенко, В.Ю. Паращук. – Харків: ХНМУ, 2014. – 124 с.
- Сабаничева Д.Х. Клинико-статистический анализ отдаленных результатов и качество жизни женщин после функционально-щадящих гинекологических операций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2014. – 18 с.
- Дубчак А.Е. Сучасні тенденції формування репродуктивного потенціалу в дівчат-підлітків (огляд літератури) / Дубчак А.Е., Нижник-Шкіряк З.А. // Здоровье женщины. – 2012. – № 4 (70). – С. 41–43.
- Исаева Л.В. Метаболические нарушения и репродуктивное здоровье женщин / Л.В. Исаева, Е.Е. Урвачева, Л.Н. Богатырева, Ю.В. Минец // Вестн. Волго-гр. гос. мед. ун-та. – 2007. – № 4. – С. 8–10.
- Додонов А.Н. Улучшение качества оказания медицинской помощи женщинам при хирургическом лечении миомы матки / А.Н. Додонов, В.Б. Трубин, Т.Е. Трубина [и др.] // Материалы IV Съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 35–36.
- Kupermann M., Sexual Functioning after compared with supracervical hysterectomy: a randomized trial / M. Kupermann, R.J. Summitt, R.E. Varner [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2005, Jun. – № 105(6). – P. 1309–1318.
- Lavrie T.A., Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia / Lavrie T.A., Nordin A, et al. // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. -Is1. CD011837.
- Li S.Z., Liu B., Wen Z.Q. The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patients // Fertil Steril. – 2009. – № 92 (4). – P. 1428–1435.
- Liu J.H., Zanotti K.M. Management of the adnexal mass // Obstet Gynaecol. – 2011. – № 117 (6). – P. 1413–1428.
- Гасимова У.Р. Состояние овариального резерва у женщин репродуктивного возраста, перенёсших органосохраняющие операции на органах малого таза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2014. – 25 с.

Статья поступила в редакцию 19.02.2018

# Аналіз ефективності використання естрогенів для корекції стану ендометрія у програмах лікування методами ДРТ

Л.В. Суслікова<sup>1</sup>, А.В. Сербенюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Український державний інститут репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Клініка репродуктивних технологій УДР Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті оцінено ефективність та проаналізовано доцільність застосування препаратів естрогенів у програмах лікування методами ДРТ за стандартним протоколом (шляхом застосування під час контрольованої стимуляції супер-овуляції препаратів естрогенів) і в програмі підготовки до ембріотрансферу вітрифікованих ембріонів у попередніх невдалих спробах (за рахунку збільшення добової дози естрадіолу) для корекції різних ступенів відставання розвитку ендометрія та покращання клінічних наслідків лікування методами ДРТ у пацієнтів з невдалими спробами лікування безплідності з трубно-перитонеальним фактором.

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності застосування естрогенів для корекції різних ступенів відставання розвитку ендометрія та покращання клінічних наслідків у пацієнтів з невдалими спробами лікування безплідності з трубно-перитонеальним фактором у повторних програмах лікування безплідності методами ДРТ: 1) за стандартним протоколом та 2) у програмі підготовки до ембріотрансферу вітрифікованих ембріонів.

**Матеріали та методи.** У дослідження увійшли 283 пацієнтки з невдалими спробами лікування методами ДРТ безплідності з трубно-перитонеальним фактором та різними ступенями відставання розвитку ендометрія. З них у 180 випадках було виявлено помірне відставання розвитку ендометрія та у 103 випадках – виражене відставання розвитку ендометрія. Для корекції різних ступенів відставання розвитку ендометрія під час стандартного протоколу КСЯ та у програмі підготовки до трансферу вітрифікованих ембріонів у пацієнтів застосовували препарати естрогенів.

**Результати.** У програмі лікування методами ДРТ (КС+ЕТ) додаткове використання у ЦС препаратів естрогенів не привело до збільшення товщини ендометрія при відставанні розвитку ендометрія (різних ступенів вираженості) на 7-й день ЦС. Не відзначали поліпшення результатів лікування за показниками ЧНВПЕ і відсотка втрат вагітності у I триместрі. У програмі КРІО-ЕТ поступове збільшення у ЗГТ добової дози естрадіолу з 7-го дня лікувального циклу у хворих з вираженим відставанням розвитку ендометрія не забезпечило збільшення товщини ендометрія до норми. Клінічні наслідки за показниками ЧНВПЕ і частоти ранніх репродуктивних втрат у програмі КРІО-ЕТ істотно поступаються результатам, які спостерігалися у жінок з нормальним розвитком ендометрія. У жінок з помірним відставанням розвитку ендометрія на 7-й день циклу КРІО-ЕТ збільшення дози естрадіолу забезпечило нормалізацію М-ехо.

**Заклучення.** У разі відставання розвитку ендометрія буде актуальним поліпшення стану основних систем гомеостазу в ендометрії та усунення відставання розвитку саме ендометрія з вираженим відставанням розвитку.

**Ключові слова:** безплідність, методи допоміжних репродуктивних технологій, гіпоплазія ендометрія.

Безплідність залишається однією з важливих медико-соціальних проблем не тільки в Україні, але й в усьому світі [5, 6, 14]. В Україні, як й у більшості країн світу, переважним є трубно-перитонеальний чинник безплідності, якому належить найбільша питома вага у структурі жіночої безплідності – 60–70% [7, 8]. Незважаючи на постійне удосконалення протоколів та насправді революційні досягнення репродуктології, результативність програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), за даними всесвітнього реєстру, залишається у межах від 24% до 48%, при цьому лише 70% таких вагітностей завершуються пологами [5, 6, 10, 15].

Успішність програми ДРТ залежить від цілої низки факторів, зокрема висхідного імунного та гормонального гомеостазу пацієнток, кількості й якості отриманих ооцитів та ембріонів, стану ендометрія та методів контрольованої оваріальної гіперстимуляції (КОГ) тощо. Саме тому існує багато невирішених питань у лікуванні пацієнток з невдалими циклами ДРТ в анамнезі [9–11]. На сьогодні відсутні методи прогнозування ефективності лікування методами ДРТ і чіткі критерії вибору оптимальних лікувально-оздоровчих заходів перед проведенням наступних циклів.

Одним із важливих факторів, що визначають ефективність програми ДРТ, є рецептивність ендометрія, його зрілість і готовність до імплантації ембріона [6]. Існуючі на сьогодні літературні дані щодо комплексу механізмів, через які інтегрується материнсько-плодовий діалог, свідчать про те, що саме неадекватна рецептивність ендометрія відповідальна за більшу частку невдач імплантації порівняно із ембріональним чинником [8, 9, 11]. Слід відзначити, що поряд із досягненням певних успіхів в оцінюванні та покращенні якості ембріонів на сьогодні відсутні стандартизовані підходи щодо визначення періоду оптимальної для ембріотрансферу імплантаційної здатності ендометрія. Не вивченими залишаються механізми порушення фертильності на етапі так званого імплантаційного вікна, забезпечення адекватного ступеня васкуляризації та процесів ангіогенезу, які тісно пов'язані із синхронізацією морфологічної, гормональної, цитокінової та імунологічної регуляції. Також не існує єдиної думки щодо схем гормональної корекції стану ендометрія, тривалості терапії, впливу на функціональний стан ендометрія та готовності до імплантації. Не розроблено прогностичних критеріїв імплантації ембріона у пацієнток із невдалими спробами у рамках циклів ДРТ.

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності застосування естрогенів для корекції різних ступенів відставання розвитку ендометрія та покращання клінічних наслідків у пацієнтів з невдалими спробами лікування безплідності з трубно-перитонеальним фактором у повторних програмах лікування безплідності методами ДРТ:

- 1) за стандартним протоколом;
- 2) у програмі підготовки до ембріотрансферу (ЕТ) вітрифікованих ембріонів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили у відділенні планування сім'ї та ДРТ з кабінетом ендокринної гінекології та денним стаціонаром Клініки репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології НМАПО імені П.Л. Шупика. У дослідження увійшли 283 пацієнтки з невдалими спробами лікування методами ДРТ безплідності з трубно-перитонеальним фактором та різними ступенями відставання розвитку ендометрія. З них у 180 випадках було виявлено помірне відставання розвитку ендометрія та у 103 випадках – виражене відставання розвитку ендометрія.

Для корекції різних ступенів відставання розвитку ендометрія під час стандартного протоколу КСЯ та у програмі підготовки до трансферу вітрифікованих ембріонів у пацієнтів застосовували препарати естрогенів.

Пацієнти, що проходили лікування за стандартним протоколом (КСЯ+ЕТ) були розподілені на:

- групу ІА – 45 пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із помірним відставанням розвитку ендометрія, що отримували препарати естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції;
- групу ІБ – 67 пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із помірним відставанням розвитку ендометрія, що не отримували препарати естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції;
- групу ІА – 31 пацієнтка з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із вираженим відставанням розвитку ендометрія, що отримували препарати естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції;
- групу ІБ – 33 пацієнтки з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із вираженим відставанням розвитку ендометрія, що не отримували препарати естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції;
- групу ІІІ (контрольна) – 434 пацієнтки з трубно-перитонеальним фактором безплідності з нормальними розвитком, ехоструктурою та товщиною ендометрія (ретроспективний аналіз циклів лікування методами ДРТ за бюджетний кошт за абсолютними показаннями).

Пацієнтки, що проходили лікування у програмі підготовки до трансферу вітрифікованих ембріонів у попередніх невдалих спробах, були розподілені на:

- групу І – 68 пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із помірним відставанням розвитку ендометрія, яким було збільшено добову дозу естрогенів з 7-ї доби прегравідарної підготовки до ЕТ вітрифікованих ембріонів;
- групу ІІ – 39 пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із вираженим відставанням розвитку ендометрія, яким було збільшено добову дозу естрогенів з 7-ї доби прегравідарної підготовки до ЕТ вітрифікованих ембріонів;
- групу ІІІ (контрольна) – 111 пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності з нормальними розвитком, ехоструктурою та товщиною ендометрія, яким було проведено прегравідарну підготовку до ЕТ вітрифікованих ембріонів стартовою (стандартною – 6 мг) дозою естрадіолу.

Критеріями відбору пацієнок у дослідження були:

- репродуктивний вік від 20 до 40 років;
- наявність овуляції (нормогонадотропності);
- відсутність або повна непрохідність наявних маткових труб;
- відсутність ендометріозу, гіперпролактинемії, цукрової діабету та інших ендокринних порушень;
- відсутність патології тіла матки (міома з деформацією порожнини матки, аденоміоз ІІ–ІІІ ступеня за даними УЗД, вроджені аномалії розвитку тощо);
- нормоспермія у чоловіка.

В ембріологічному протоколі: ембріони задовільної якості, кількість ембріонів – не менше 2 і більше, що дозволило

більш об'єктивно оцінити клінічну значущість ендометріального фактора безплідності.

Усім пацієнткам було проведено комплексне обстеження у межах алгоритмів обстеження хворих з безплідністю (Наказ № 582 від 15.12.2003 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», розділ «Тактика ведення жінок з безпліддієм») та інструкції застосування ДРТ (Наказ № 787 від 09.09.2013 р. «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні»).

Під час проведення ультразвукового контролю у циклі стимуляції (ЦС) програми лікування методами ДРТ всіх пацієнок розподілили за трьома ступенями аналізу дозрівання ендометрія:

- ендометрій з нормальним розвитком: товщина 7 мм та більше на 7-й день застосування гонадотропінів та 8 мм і більше – на момент завершення проліферативної фази;
- помірно недорозвиненим вважався ендометрій: товщина 5–6 мм на 7-й день застосування гонадотропінів та 6–7 мм – на момент завершення проліферативної фази;
- виражено недорозвинений ендометрій: товщина 4 мм та менше на 7-й день застосування гонадотропінів та 5 мм та менше – на момент завершення проліферативної фази.

Стимуляцію яєчників у контрольованих циклах лікування методами ДРТ виконували або з використанням довгого протоколу down-регуляції з призначенням агоніста ГнРГ (у 75% циклах стимуляції), або із застосуванням короткого протоколу з антагоністом ГнРГ, що призначається у ЦС у разі досягнення лідируючим фолікулом діаметра 14 мм (в 25% ЦС).

Підбір стартової дози ФСГ, що входить до складу того чи іншого препарату гонадотропінів (від 75 до 300 МО/добу), здійснювали на підставі рекомендацій, що регламентують рішення цього питання, з урахуванням наявності / відсутності у пацієнтки ризиків гіпер- або гіпоергічної реакції яєчників, тобто підвищеної вірогідності розвитку у неї раннього синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) або бідної відповіді [15]. Контроль за індукованим фолікулогенезом проводили за допомогою УЗД, на підставі показань якого, за необхідності, коригували (збільшували або зменшували) добову дозу гонадотропінів. У всіх випадках максимальна добова доза ФСГ у складі будь-якого з призначених препаратів гонадотропінів була лімітована рівнем не більше 375 МО.

Для вивчення впливу на клінічні наслідки лікування методами ДРТ додаткового використання препаратів естрогенів у жінок з недорозвиненим ендометрієм естрогени призначали з 8-го дня ЦС per os у стартовій дозі 4 мг/добу і збільшували її на 2 мг/добу до максимального значення 12 мг/добу.

У разі досягнення лідируючим фолікулом діаметра 18–20 мм вводили 5–10 тис. МО тригера овуляції людського хоріонічного гонадотропіну (ЛХГ) і через 34–36 год виконували трансвагінальну аспірацію ооцитів всіх фолікулів діаметром більше 15 мм. Виділення ооцитів, їх інсемінацію, культивування та перенесення ембріонів, а також підтримку лютеїнової фази препаратами прогестерону у посттрансферний період виконували відповідно до існуючих стандартних рекомендацій [15].

Під час аналізу зібраного фактичного матеріалу при визначенні показника частоти настання вагітності на кожен перенос ембріона (ЧНВПЕ) враховували тільки клінічно підтверджену вагітність (виявлення за допомогою УЗД плідного яйця на 28-у добу після ПЕ). Відповідно показник частоти ранніх (у І триместрі) репродуктивних втрат розраховували виключно від числа зареєстрованих клінічних вагітностей.

Для статистичного оброблення отриманих результатів використовували програму Microsoft Excel. Достовірність динаміки показників під впливом лікування оцінювали за t-критерієм Стьюдента для парних варіантів. Достовірними вважали їхні відмінності при значеннях  $p < 0,05$ .

Вплив препаратів естрогенів на розвиток ендометрія у програмах КСЯ+ЕТ

Показник	Помірне відставання розвитку ендометрія		Виразене відставання розвитку ендометрія	
	Група ІА (естрогени з 7-го дня циклу стимуляції), n=45	Група ІБ (не застосовували препарати естрогенів), n=67	Група ІІА (естрогени з 7-го дня циклу стимуляції), n=31	Група ІІБ (не застосовували препарати естрогенів), n=33
Відсоток пацієнтів з відновленою до норми товщиною ендометрія ( $\geq 8$ мм) у день введення ЛХГ	0	0	0	0

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

#### Стандартне КСЯ+ЕТ

Як засвідчили отримані результати, у програмі стандартного лікування методами ДРТ додаткове призначення препаратів естрогенів не забезпечило зростання товщини ендометрія до норми ні в одній з жінок як з виражено недо-розвиненим ендометрієм до дня введення ЛХГ (n=31), так і з помірним (n=45) відставанням розвитку ендометрія.

У цій самій програмі серед жінок, які не отримували додатково препарати естрогенів і характеризувалися наявністю вираженого (n=33) або помірною (n=67) відставання розвитку ендометрія на 7-й день ЦС, також не відзначали жодного випадку відновлення товщини ендометрія до норми до дня введення ЛХГ (табл. 1).

На підставі отриманих результатів можна зробити наступні висновки:

1. По-перше, при стимуляції гонадотропінами у всіх пацієнток (100%) з помірним і вираженим відставанням розвитку ендометрія на 7-й день ЦС дане відставання зберігається до дня введення ЛХГ. З цього випливає, що прогнозувати гіпоплазію ендометрія до моменту завершення стимуляції гонадотропінами можна вже на 7-й день ЦС.

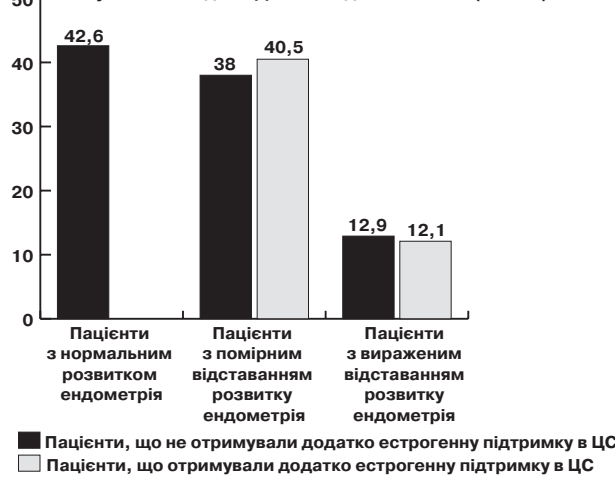
2. По-друге, доводиться визнати, що призначення препаратів естрогенів з 7-го дня ЦС пацієнткам з помірною і вираженою затримкою розвитку ендометрія за критерієм впливу на товщину ендометрія до дня введення ЛХГ не забезпечує ніякої переваги перед хворими з аналогічним відставанням розвитку ендометрія, які взагалі не отримують естрогенної підтримки. Цей факт свідчить про неефективність додаткового призначення препаратів естрогенів з метою протидії відставанню розвитку ендометрія, виявленому у програмі лікування методами ДРТ наприкінці першого тижня стимуляції гонадотропінами.

Щодо впливу на клінічні наслідки застосування додатково препаратів естрогенів під час ЦС у лікуванні методами ДРТ при відставанні розвитку ендометрія, результати виявились наступними. У програмі стандартної КСЯ+ЕТ під час вивчення залежності показника ЧНВПЕ від товщини ендометрія у день введення ЛХГ і від наявності або відсутності фактора додаткової естрогенної підтримки у жінок з помірним і вираженим відставанням розвитку ендометрія були встановлені результати, наведені на мал. 1.

У 434 циклах з нормальною товщиною ендометрія за даними УЗД (контрольна група) було зареєстровано 185 індукованих вагітностей: ЧНВПЕ = 42,6%. У жінок з помірним відставанням розвитку ендометрія, які вживали (n=45) і не вживали (n=67) естрогени з 7-го дня ЦС, ЧНВПЕ становила відповідно 38% (17 з 45) і 40,5% (27 з 67), що було цілком можливо порівняти (p>0,05) з контрольною групою.

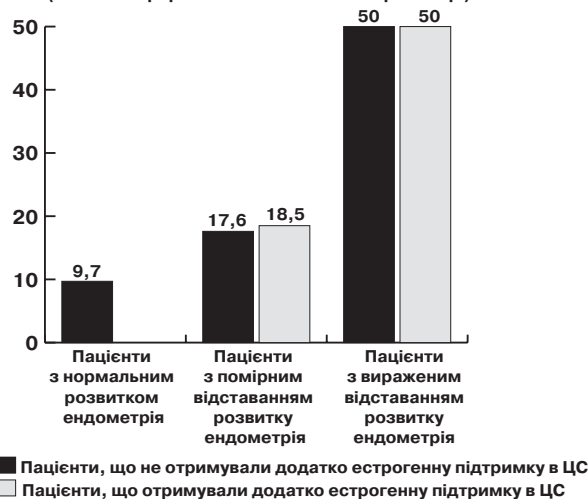
У пацієнток з вираженим відставанням розвитку ендометрія у випадках використання (n=31) або невикористання (n=33) естрогенів з 7-го дня ЦС ЧНВПЕ так само виявлялася приблизно однаковою, але при цьому вона була значно нижче, ніж у жінок контрольної групи, становивши відповідно 12,9% (4 з 31) і 12,1% (4 з 33). Виявлені відмінності за показником ЧНВПЕ цих двох груп від контролю мали достовірний характер (p<0,001).

Лікування методами ДРТ за бюджетний кошт (ЧНВПЕ)



Мал. 1. Залежність частоти настання вагітності від ступеня розвитку ендометрія та застосування естрогенної підтримки (з 7-го дня ЦС) у програмі КСЯ+ЕТ, %

Лікування методами ДРТ за бюджетний кошт (частота переривання вагітностей в I триместрі)



Мал. 2. Залежність частоти раннього переривання вагітності від ступеня розвитку ендометрія та застосування естрогенної підтримки (з 7-го дня ЦС) у програмі лікування методами ДРТ, %

Під час спостереження ранніх термінів індукованих вагітностей після виконання стандартного лікування методами ДРТ були отримані результати, наведені на мал. 2.

Частота переривання вагітності у I триместрі у жінок з нормальною товщиною ендометрія (контрольна група) не перевищу-



**Результати корекції відставання розвитку ендометрія шляхом застосування збільшеної дози естрогенів (максимально до 12 мг/добу) у циклі підготовки до ембріотрансферу криоконсервованих ембріонів**

Ступінь відставання ендометрія на 7-й день ЗГТ в КРІО-ЕТ	Посилення естрогенної підтримки, n	Нормальна товщина ендометрія у кінці проліферативної фази	
		Абс. число	%
Помірне відставання розвитку ендометрія	68	14	20
Виражене відставання розвитку ендометрія	39	0	0

вала 9,7% (18 з 185). У вагітних з помірною затримкою розвитку ендометрія ранні репродуктивні втрати діагностували приблизно у два рази більше проти контролю, як у тих з них, хто не отримували естрогени у ЦС, – 18,5% (5 з 27;  $p=0,084$ ), так і серед тих, що отримували дане лікування, – 17% (2 з 13;  $p=0,12$ ). У жінок з вираженою затримкою розвитку ендометрія частота переривання вагітності у I триместрі сягала ще більших значень, зростаючи до 50% серед пацієток, які отримували (2 з 4), так і не отримували (так само 2 з 4) лікування естрогенами у ЦС. Виявлені відмінності за показником ранніх репродуктивних втрат між контрольною групою і порівнюваними з нею групами пацієток з виражено тонким ендометрієм, які отримували або які не отримували лікування естрадіолом, були статистично значущі ( $p=0,022$ ).

#### Трансфер криоконсервованих ембріонів

У програмі КРІО-ЕТ призначення підвищених доз естрадіолу (максимум до 12 мг/добу) жінкам з помірним відставанням росту ендометрія до кінця однотижневого використання ЗГТ зі стартовою дозою естрадіолу (4 мг/добу) забезпечило відновлення до норми товщини ендометрія до дня початку використання прогестерону у 20,5% (14 з 68) хворих (табл. 2). Аналогічне призначення підвищених доз естрадіолу 9 пацієткам з вираженою затримкою розвитку ендометрія до моменту завершення естрогенної підтримки з постійною стартовою дозою естрадіолу у жодної з них не привело до збільшення товщини ендометрія до норми до дня початку використання прогестерону.

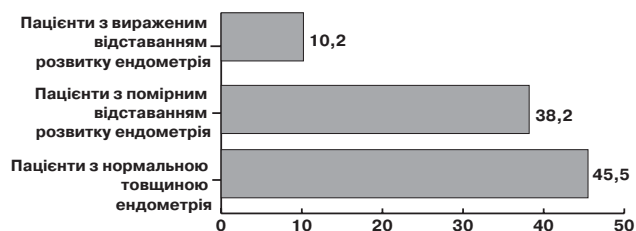
Результати, представлені у табл. 2, дозволяють відзначити, що у програмі КРІО-ЕТ посилення естрогенної підтримки виявляється здатним забезпечувати збільшення товщини ендометрія до норми лише у 20% жінок з помірним відставанням у розвитку ендометрія. Що стосується пацієток з виражено тонким ендометрієм до моменту завершення стартового використання естрадіолу, то у них продовження призначення естрогенів у підвищених дозах взагалі не приводить до відновлення товщини ендометрія до норми (або хоча б до значень, що відповідають помірному відставанню від нижнього нормативного значення) до дня початку використання прогестерону.

Останнє означає повну безперспективність спроб протидії відставанню розвитку ендометрія у програмах КРІО-ЕТ шляхом посилення естрогенної стимуляції у випадках виявлення у пацієток виражено тонкого ендометрія до кінця 7-денного стартового використання естрадіолу у постійній дозі 4 мг/добу.

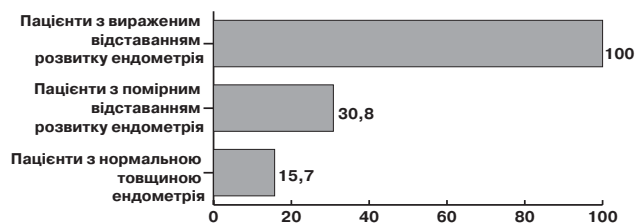
Щодо впливу на клінічні наслідки з КРІО-ЕТ посилення у ЗГТ естрогенної підтримки при відставанні розвитку ендометрія, то результати представлені на мал. 3. У пацієток з нормальною товщиною ендометрія та з його помірним стоншенням до моменту призначення прогестерону зареєстровані у подальшому показники ЧНБПЕ достовірно не відрізнялися ( $p=0,436$ ) і становили відповідно 45,5% (51 з 111) і 38,2% (26 з 68).

У жінок з вираженим відставанням розвитку ендометрія показник ЧНБПЕ становив усього лише 10,3% (тільки 4 клінічні вагітності з 39 пацієток), що було майже у 4 рази нижче, ніж у жінок з нормальною товщиною ендометрія ( $p=0,027$ ).

Частота репродуктивних втрат у I триместрі у вагітних без ознак відставання розвитку ендометрія на день призна-



**Мал. 3. Залежність частоти настання вагітності від ступеня розвитку ендометрія у програмі КРІО-ЕТ, вітрифікованих у попередніх невдалих циклах лікування методами ДРТ, %**



**Мал. 4. Залежність частоти раннього переривання вагітності від ступеня розвитку ендометрія у програмі КРІО-ЕТ, вітрифікованих у попередніх невдалих циклах лікування методами ДРТ, %**

чення прогестерону (контрольна група) не перевищувала 15,7% (8 з 51) (мал. 4).

Порівняно з контрольною групою у вагітних з помірним відставанням товщини ендометрія від норми ранні репродуктивні втрати зростали до 30,8% (8 з 26), а у пацієток з виражено тонким ендометрієм вони становили 100% (4 з 4). При цьому виявлена відмінність від контролю була достовірною тільки у жінок з виражено тонким ендометрієм ( $p=0,022$ ), тоді як у пацієток з помірним відставанням розвитку ендометрія вона не було статистично значущою ( $p=0,245$ ).

#### ВИСНОВКИ

У програмі стандартного лікування методами ДРТ додаткове використання у ЦС препаратів естрогенів жодного разу не привело до збільшення товщини ендометрія хоча б до мінімального значення норми до дня введення тригера овуляції. Причому відсутність ефекту від додаткового призначення естрогенів була виявлена не тільки серед хворих з вираженим відставанням розвитку ендометрія, але й навіть із помірним відставанням розвитку ендометрія, підтвердженим на 7-й день ЦС.

Так само при застосуванні естрогенів, що призначали пацієткам з недостатньою товщиною ендометрія, – не відзначено поліпшення результатів лікування за показниками ЧНБПЕ і відсотка втрат вагітності у I триместрі, що виявлялися такими самими, як і у жінок з відставанням (помірним або вираженим) розвитку ендометрія, які взагалі не отримували естрогенної підтримки.

У програми КРІО-ЕТ поступове збільшення у ЗГТ добової дози естрадіолу з 7-го дня лікувального циклу у хворих з вираженим відставанням розвитку ендометрія також не забезпечило збільшення товщини ендометрія до норми або хоча б до значень, що відповідають помірному відставанню розвитку ендометрія. При цьому клінічні наслідки за показниками ЧНВПЕ і частоти ранніх репродуктивних втрат у програмі КРІО-ЕТ у таких пацієнток істотно поступаються результатам, які спостерігалися у жінок з нормальним розвитком ендометрія.

Лише у жінок з помірним відставанням розвитку ендометрія на 7-й день циклу прегравідарної підготовки перед КРІО-ЕТ збільшення дози естрадіолу забезпечило нормалізацію М-ехо до дня призначення прогестерону, однак це спостерігалось лише в 1/5 з числа таких хворих. Такий перерозподіл хворих, тобто збільшення частки пацієнток з нормальною товщиною ендометрія за рахунок пропорційного

зменшення частки хворих з помірним відставанням розвитку ендометрія, навряд чи можна розцінювати як значуще досягнення. Це пояснюється тим, що саме по собі помірне відставання розвитку ендометрія від норми до моменту початку використання прогестерону, за нашими спостереженнями, не впливало на клінічні наслідки КРІО-ЕТ.

З цього випливає, що для поліпшення результатів КРІО-ЕТ (так само, як і стандартного циклу лікування методами ДРТ) при відставанні розвитку ендометрія буде актуально поліпшення стану основних систем гомеостазу в ендометрії та усунення відставання розвитку саме ендометрія з вираженим відставанням розвитку.

Відсутність ефективності естрогенів у покращанні стану ендометрія за наявності відставання у його розвитку обґрунтовує пошук альтернативних та більш ефективних методик прегравідарної підготовки імплантаційного ендометрія у циклах ДРТ.

### Анализ эффективности эстрогенов в лечении трубно-перитонеального бесплодия методами ВРТ

*Л.В. Сусликова, А.В. Сербенюк*

В статье оценена эффективность и проанализирована целесообразность применения препаратов эстрогенов в программах лечения методами ВРТ по стандартному протоколу (путем назначения при контролируемой стимуляции суперовуляции препаратов эстрогенов) и в программе подготовки к эмбриотрансферу витрифицированных эмбрионов в предыдущих неудачных попытках (за счет увеличения суточной дозы эстрадиола) для коррекции различных степеней отставания в развитии эндометрия и улучшения клинических результатов лечения методами ВРТ у пациенток с неудачными попытками лечения бесплодия с трубно-перитонеальным фактором.

**Цель исследования:** оценка эффективности применения эстрогенов для коррекции различных степеней отставания развития эндометрия и улучшения клинических последствий у пациенток с неудачными попытками лечения бесплодия с трубно-перитонеальным фактором в повторных программах лечения бесплодия методами ВРТ: 1) по стандартному протоколу и 2) в программе подготовки к эмбриотрансферу витрифицированных эмбрионов.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 283 пациентки с неудачными попытками лечения методами ВРТ бесплодия с трубно-перитонеальным фактором и различными степенями отставания развития эндометрия. Из них в 180 случаях было выявлено умеренное отставание развития эндометрия и в 103 случаях – выраженное отставание развития эндометрия. Для коррекции различных степеней отставания развития эндометрия во время стандартного протокола КСЯ и в программе подготовки к трансферу витрифицированных эмбрионов у пациенток применяли препараты эстрогенов.

**Результаты.** В программе лечения методами ВРТ (КС + ЭТ) дополнительное использование в ЦС препаратов эстрогенов не привело к увеличению толщины эндометрия при отставании развития эндометрия (различной степени выраженности) на 7-й день ЦС. Не было отмечено улучшения результатов лечения по показателям ЧНВПЭ и процента потерь беременности в I триместре. В программе КРІО-ЭТ постепенное увеличение в ЗГТ суточной дозы эстрадиола с 7-го дня лечебного цикла у больных с выраженным отставанием развития эндометрия не обеспечило увеличения толщины эндометрия до нормы. Клинические последствия по показателям ЧНВПЭ и частоты ранних репродуктивных потерь в программе КРІО-ЭТ существенно уступают результатам, которые наблюдались у женщин с нормальным развитием эндометрия. У женщин с умеренным отставанием развития эндометрия на 7-й день цикла КРІО-ЭТ увеличение дозы эстрадиола обеспечило нормализацию М-ехо.

**Заключение.** В случае отставания развития эндометрия будет актуальным улучшение состояния основных систем гомеостазу в эндометрии и устранение отставания развития именно эндометрия с выраженным отставанием развития.

**Ключевые слова:** бесплодие, методы вспомогательных репродуктивных технологий, гипоплазия эндометрия.

### The efficiency of general applicable methods of correction of the morphofunctional structure of endometrium in ART treatment of infertility

*L.V. Suslikova, A.V. Serbenyuk*

The article evaluates the effectiveness and analyzes the expediency of the use of estrogen drugs in the treatment programs using ART in accordance with the standard protocol (through the use of controlled stimulation of supravulation of estrogen preparations) and in the program for the embryotransfer of vitrified embryos in previous unsuccessful attempts (due to an increase in the daily dose of estradiol) for correction of different degrees of lagging development of endometrium and improvement of clinical consequences of treatment with ART methods in a patient with unsuccessful attempts of treatment of the tubal-peritoneal infertility factor.

**The objective:** was to evaluate the effectiveness of estrogen application for correcting the different degrees of lag in the development of the endometrium and to improve the clinical consequences in patients with unsuccessful attempts to treat infertility with a tubal peritoneal factor in repeated infertility treatment programs using ART methods: 1) according to a standard protocol; and 2) embryotransfer of vitrified embryos.

**Materials and methods.** The study included 283 patients with unsuccessful attempts to treat the methods of VRT infertility with a tubal peritoneal factor with varying degrees of lag in the development of the endometrium. Of these, in 180 cases, a moderate lag in the development of the endometrium was detected and in 103 cases - a marked lag in the development of the endometrium. To correct the various degrees of lag in the development of the endometrium during the standard CSC protocol and in the preparation program for the transfer of vitrified embryos, estrogen preparations were used in patients.

**Results.** In the ART treatment program (CP + ET), the additional use of estrogen preparations in the CS did not result in an increase in the thickness of the endometrium with a lag in the development of the endometrium (of varying severity) on the 7-th day of the CA. There was no improvement in treatment outcomes for CHNV-P and indicators of pregnancy loss in the first trimester. In the Cryo-ET program, a gradual increase in HRT of a daily dose of estradiol from the 7th day of the treatment cycle in patients with a marked lag in the development of the endometrium did not ensure an increase in the thickness of the endometrium to normal. Clinical consequences of the CHNV-P parameters and the frequency of early reproductive losses in the Cryo-ET program are significantly inferior to those observed in women with normal endometrial development. In women with a moderate lag in the development of the endometrium on the 7-th day of the CRIO-ET cycle, an increase in the dose of estradiol provided normalization of the M-echo.

**Conclusion.** In the case of lagging development of the endometrium, the improvement of the state of the main homeostasis in the endometrium and the elimination of the developmental lag of the endometrium with a marked developmental lag will be topical.

**Key words:** infertility, methods of assisted reproductive technology, hypoplasia of the endometrium.

## Сведения об авторах

**Сусликова Лидия Викторовна** – Украинский государственный институт репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: [udirmapo@gmail.com](mailto:udirmapo@gmail.com)

**Сербенюк Анастасия Валерьевна** – Клиника репродуктивных технологий Украинского государственного института репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: [udirmapo@gmail.com](mailto:udirmapo@gmail.com)

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Алиева К.У. Современные подходы к подготовке эндометрия у пациенток с ранее безуспешными исходами программы экстракорпорального оплодотворения / К.У. Алиева, Л.Н. Кузьмичев, В.Ю. Смольникова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 39–43.
- Головченко Ю.И., Трещинская М.А. (2008) Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. *Consilium medicum Ukraina*, 11: 38–40.
- Гольмамедова И.Д. Особенности формирования эндометриальных пинолодий при поддержке лютеиновой фазы вагинальным микронизированным прогестероном / И.Д. Гольмамедова, О.И. Ильина, Е.Н. Носенко [та ін.] // Жіночий лікар. – 2010. – № 5. – С. 18–23.
- Гольмамедова И.Д. Проблемы имплантации в программе IVF / И.Д. Гольмамедова // Новости медицинской фармации. Гинекология. – 2008. – № 253. – С. 17–27.
- Козловський І.В. Клініко-лабораторні критерії ефективності лапароскопії в лікуванні безпліддя у жінок, які перенесли змішані генітальні інфекції: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / І.В. Козловський. – Львів: нац. мед. ун-т ім. Д.Галицького. – Л., 2006. – 20 с.
- Ольховская М.А. Биомаркеры «имплантационного окна» (обзор литературы) / М.А. Ольховская // Пробл. репрод. – 2007. – № 1. – С. 72–77.
- Самойлова А.В. Рецепторный статус эндометрия у женщин с бесплодием / А.В. Самойлова, Е.В. Кострова, Л.А. Любовева // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: материалы VIII ежегодной международной конференции РАРЧ, Самара, 4–6 сентября, 2008 г. – Самара, 2008. – С. 52–53.
- Сеидова Л.А. Паракринные регуляторы имплантации / Л.А. Сеидова, К.А. Яворская // Проблемы репродукции. – 2010. – № 3. – С. 7–10.
- Судомо И.А. Эндометриальные натуральные киллеры у пациенток с неудачами имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения / И.А. Судомо, Т.Д. Задорожная, О.А. Берестовой // Здоровье женщины. – 2004. – Т. 17, № 1. – С. 82–86.
- Чайка В.К. Рецептивность эндометрия у пациенток с бесплодием / В.К. Чайка, А.В. Чайка, Е.Н. Носенко [и др.] – Донецк: Издательство Ноулидж, Донецкое отделение, 2011. – 243 с.: ил. – Библиогр.: с. 221–243.
- Чайка В.К. Нові підходи до проблеми трубно-перитонеальної безплідності / Чайка В.К., Чайка А.В., Ханча Ф.О. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 5. – С. 70–73.
- Bourgain C. Histologic and functional aspects of the endometrium in the implantatory phase / C. Bourgain, P. Devroey // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2007. – Vol. 64, № 3. – P. 131–133.
- Brandes M. The relative contribution of IVF to the total ongoing pregnancy rate in a subfertile cohort / [Brandes M., Hamilton C.J., de Bruin J.P. et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 118–126.
- Chen M.J., Yang J.H., Peng F.H. et al. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization program. // *J Ass Reprod Genet.* – 2006. – V. 23. – P. 337–342.
- Chennazhi K.P. Regulation of angiogenesis in the primate endometrium: vascular endothelial growth factor / K.P. Chennazhi, N.R. Nayak // *Semin. Reprod. Med.* – 2009. – Vol. 27, № 1. – P. 80–89.
- Garcia Velasco J. Auto-immunity and/or thrombophilia as causes for recurrent implantation failure: myth or reality? / J. Garcia Velasco // *Instituto Valenciano de Infertilidad, Reproductive Endocrinology and Infertility, Madrid, Spain*, 2012.
- Granot I. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome / I. Granot, Y. Gnainsky, N. Dekel // *Reproduction.* – 2012. – Vol. 44. – P. 61.
- Huang S.Y., Wang C.J., Soong Y.K. et al. Site-specific endometrial injury improves implantation and pregnancy in patients with repeated implantation failures. // *Reproductive Biology and Endocrinology.* – 2011. № 9. – P. 140.
- Li T.C. Evidencebased management of the couple with recurrent implantation failure / T.C. Li // *ESHRE.* – 2012.
- Macklon N. Laboratory: The embryo-endometrial interface – role in implantation/developmental success / N. Macklon // *The contribution of the endometrium University of Southampton, Academic Unit of Human Health and Development Mailpoint. European Society of Human Reproduction and Embryology: 29th Annual Meeting. Paramedical invited session.* – London, United Kingdom, 7–10 July 2013.
- Naz T. Laparoscopic evaluation in infertility / [Naz T., Hassan L., Gulmeen et al.] // *J. Coll. Physicians. Surg.* – 2009. – Vol. 19, № 11. – P. 704–707.
- Singh N., Bahadur A., Mittal S. et al. Predictive value of endometrial thickness, pattern and sub-endometrial blood flows on the day of hCG by 2D doppler in in-vitro fertilization cycles: A prospective clinical study from a tertiary care unit. // *J Hum Reprod Sci.* – 2011. – 4. – P. 29–33.
- Wynn R.M. Ultrastructural development of the human decidua / In: *Biology of the Uterus* // Ed. R.M. Wynn. – New York. – 1977. – P. 341–376.

Статья поступила в редакцию 23.03.2018

# Важность витамина D в охране здоровья матери и ребенка: глобальная перспектива

M Fiscoletti<sup>1\*</sup>, P Stewart<sup>1</sup> and CF Munns<sup>1,2</sup>

Public Health Reviews (2017) 38:19 DOI 10.1186/s40985-017-0066-3

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурпяк

Витамин D и кальций являются важными питательными веществами для развития скелета и здоровья костной ткани. Дети и беременные женщины особенно чувствительны к дефициту 25-гидроксивитамина D (ДВД). ДВД, с или без диетического дефицита кальция, может привести к нутритивному рахиту (НР), остеомалации и нарушениям гомеостаза кальция. Многочисленные исследования связали ДВД с неблагоприятными последствиями для здоровья как у детей, так и у беременных женщин, которые выходят за пределы здоровья костной ткани. ДВД остается важной глобальной проблемой общественного здравоохранения, и необходимо проводить дифференциацию между влиянием ДВД на детей и взрослых. Сообщения о повышении частоты НР продолжают появляться.

НР является полностью предотвратимым заболеванием, которое можно было бы искоренить у младенцев и детей во всем мире при адекватной насыщенности витамином D с добавлением кальция. Желание и необходимость создания глобальной системы для предотвращения этой потенциально разрушительной педиатрической болезни не должны вызывать споры. ДВД и НР являются глобальными проблемами общественного здравоохранения, для которых требуется совместный многоуровневый подход для реализации возможных превентивных стратегий. В этом обзоре освещаются история, факторы риска и спорные вопросы, связанные с ДВД во время беременности и детства, с особым акцентом на глобальную профилактику НР.

**Ключевые слова:** витамин D, 25-гидроксихолекальциферол, дефицит витамина D, нутритивный рахит, здоровье матери, здоровье детей, глобальное общественное здравоохранение.

## Предпосылка

Витамин D и кальций необходимы для адекватного здоровья на протяжении всей жизни. Однако беременные женщины и дети особенно чувствительны к дефициту витамина D. Нутритивный рахит является разрушительным нервно-мышечным заболеванием, связанным со статусом витамина D и/или дефицитом кальция, и продолжает оставаться важной глобальной проблемой, влияющей на здоровье. Стратегии общественного здравоохранения, такие, как добавление витамина D и кальция в продукты питания, не являются универсальными, и их осуществление оказалось трудным, несмотря на растущее доказательство роли статуса витамина D для здоровья.

## Введение

Витамин D и кальций являются важными питательными веществами для роста скелета и здоровья костной ткани. Дети и беременные женщины особенно уязвимы к дефициту витамина D (ДВД). Многочисленные исследования связывают ДВД с неблагоприятными последствиями для здоровья как у детей, так и у беременных женщин. Несмотря на обилие научных исследований за последние десятилетия относительно возможной экстраклеточной роли витамина D, доказательства остаются в основном непоследовательными. Однако доказано, что ДВД как с дефицитом кальция, так и без него может привести к нутритивному рахиту (НР), нарушениям гомеостаза кальция и остеомалации.



**Рис. 1. Рентгенограмма нижних конечностей ребенка с нутритивным рахитом. Присутствуют классические рентгенологические признаки рахита, включая купирование, изнашивание, расширение пластин роста и изгибание диафизов**

НР – педиатрическое состояние, при котором дифференцировка хондроцитов и минерализация кости на пластинах роста являются дефектными и могут приводить к задержке роста и деформациям скелета [1, 2]. Скелетные особенности НР можно увидеть на рис. 1. Остеомалация – это дефектная минерализация остеоида в кортикальной и трабекулярной частях костей [2]. Хотя это термин, который часто используется для описания деминерализации, вызванной ДВД у взрослых, важно отметить, что это также описывает гистологические изменения, которые можно наблюдать у детей с НР [2]. Для большего удобства и простоты НР будет включать как гистологические изменения, так и деминерализацию во всех сегментах кости, исключая наследственные нарушения метаболизма витамина D и врожденный или приобретенный гипопосфатемический рахит.

Последствия НР выходят за рамки костной системы. Хотя и редко, гипокальциемия, связанная с НР, может привести к судорогам, тетании генерализованной слабости, кардиомиопатии и повышенному внутричерепному давлению, что может иметь разрушительные последствия для организма. Во время как глобальная распространенность / заболеваемость этих не связанных с костной тканью проявлений остается неизвестной, было опубликовано множество сообщений о случаях кардиомиопатии, связанной с рахитом [3–8] и рахитическими гипокальциемическими судорогами [9, 10]. В ретроспектив-



**Факторы риска для низких концентраций 25ОНD**

<i>Факторы риска, которые ограничивают воздействие ультрафиолетовых лучей на кожу</i>
Широта выше 40° северной широты
Зимний сезон
Воздействие солнца ранним утром и вечером (до 10:00, после 16:00 вечера)
Облачный покров и загрязнение атмосферы
Ограниченное время, проведенное на открытом воздухе
Обычная одежда, которая скрывает большую часть тела
Использование солнцезащитного крема
Темная пигментация кожи
Старость
<i>Факторы риска, которые ограничивают диетическое потребление витамина D</i>
Низкое потребление жирной рыбы и яичных желтков
Вегетарианские диеты
Низкое / отсутствие продуктов питания, обогащенных витамином D
Грудное вскармливание у младенцев
Отсутствии приема витамина D
<i>Другие факторы риска, которые влияют на насыщенность или метаболизм витамина D</i>
Статус витамина D у младенца зависит от концентрации витамина D у матери во время беременности
Низкое потребление кальция в рационе
Ожирение
Генетические факторы
Плохая почечная функция
Болезни печени и холестаза
Хроническое заболевание
Мальабсорбция (целиакия, воспалительное заболевание кишечника, кистозный фиброз и т.д.)

ной серии случаев, посвященной обзору распространенности ДВД, связанного с кардиомиопатией у детей в Юго-Восточной Англии, 16 детей были идентифицированы в 6-летнем обзоре [3]. Все новорожденные были из темнокожих этнических меньшинств, исключительно грудного вскармливания и со средними значениями 25-гидроксивитамина D (25ОНD) <20 нмоль/л (ДВД определяли как <35 нмоль/л) и радиологическими признаками рахита [3]. В другом исследовании, посвященном распространенности рахита, ассоциированного с ДВД, в Канаде, в большинстве случаев у детей наблюдалась клинически значимая заболеваемость при установлении диагноза, а почти в 20% случаев пациенты были госпитализированы с гипокальциемическими судорогами [11].

В последнее десятилетие было опубликовано несколько руководств и консенсусных заявлений о НР [1, 12] и ДВД [13–17], в которых рекомендовался дополнительный прием витамина D. К сожалению, осуществление изменений в политике общественного здравоохранения было ограничено [18], а искоренение НР остается иллюзорным. Многолетние дебаты о точных определениях статуса витамина D в сочетании с недавними громкими публикациями, в которых обсуждались проблемы глобальной пандемии ДВД [19–21], заставляли некоторых сомневаться в важности дополнительного приема витамина D. К сожалению, эти дебаты, которые проводились в основном врачами, занимающимися взрослыми пациентами, не смогли дифференцировать последствия ДВД для детей и взрослых. То, что должно оставаться ясным и бесспорным, – это разрушительные последствия для здоровья ребенка, связанные с ДВД, которые выходят за пределы костной системы, такие, как кардиомиопатия и судороги.

В этой работе будут рассмотрены история, факторы риска и спорные вопросы, связанные с ДВД во время беременности и детства. Кроме того, в настоящем документе основное внимание будет уделено профилактике и менеджменту НР,

поскольку эти вопросы относятся к глобальному здоровью как матерей, так и детей; также будут рассмотрены и вопросы менеджмента среди пациентов из групп высокого риска.

**Исторические эпидемиологические колебания ДВД**

С началом промышленной революции урбанизация, перенасыщение и антисанитарные условия способствовали беспрецедентному росту НР [2, 22, 23]. Хронические костные деформации приводили к длительной заболеваемости во взрослой жизни и вызывали увеличение показателей кесарева сечения в связи с неправильным ростом костей и рахитическими изменениями таза [24]. После того как были описаны патофизиология и методы лечения НР, правительство провело программу информатизации населения и рекомендации по дополнительному приему и добавлению витамина D в пищевые продукты [25]. В течение 1930-х и 1940-х годов было применено обогащение питательными веществами основных продуктов питания, включая добавки витамина D, в США, Канаде и Великобритании [26]. Уровень заболеваемости уменьшился, и только после того как эти правила ослабли в послевоенную эпоху, он снова возрос [25, 26]. В Канаде только после прошедших четырех десятилетий после реинтродукции добавок возобновилось снижение частоты НР [23].

Однако в развивающихся странах попытки снизить частоту НР оказались менее успешными. Показатели распространенности из Африки, Ближнего Востока и Азии значительно превышают показатели распространенности в западных странах и являются серьезной проблемой у младенцев [27, 28] и детей [29]. Показатели пищевых источников кальция варьируются в разных регионах и обычно являются низкими в развивающихся странах, где молочных продуктов недостаточно [1]. В свою очередь, дефицит кальция (то есть с нормальным уровнем 25-гидроксивитамина D) все еще может предраспо-

лагать ребенка к НР. Это видно из случаев в развивающихся странах, где при достаточном количестве витамина D все еще диагностируют НР [1, 30, 31].

Хотя НР остается относительно редким заболеванием, в последнее время поступают сообщения об увеличении заболеваемости в США [32, 33], Канаде [11], Дании [34], Австралии [35] и Великобритании [36]. В Великобритании частота НР находится на уровне пятидесятилетней давности [36], а клинически тяжелые случаи ДВД все еще встречаются [37]. Случаи не ограничиваются странами, расположенными в высоких широтах с небольшим количеством солнечного света. Сообщалось также, что даже в развитых субтропических странах, таких, как Австралия, участились случаи гипокальциемических судорог и мышечно-скелетных деформаций вследствие ДВД [38]. Несмотря на значительный прогресс в течение прошлого столетия, многие факторы риска симптоматического ДВД остаются.

### Распространенность недостаточности и дефицита витамина D

Недавнее когортное исследование состояния статуса витамина D у беременных женщин с белой кожей и их детей в Северо-Западной Англии показало, что 27% матерей имели недостаточность (<50 нмоль/л) и 7% имели дефицит (<25 нмоль/л) 25ОНД во время беременности; через 4 месяца после родов исследование показало увеличение частоты недостаточности до 48% и дефицита – до 11% соответственно [39]. В этом же исследовании 24% младенцев имели уровни 25ОНД между 25 и 50 нмоль/л и 13% имели уровни 25ОНД <25 нмоль/л в возрасте 4 месяцев [39]. В другом проспективном исследовании, проведенном в Великобритании и посвященном статусу микронутриентов у беременных подростков, было установлено, что у 30% участников уровень 25ОНД был ниже 25 нмоль/л [40].

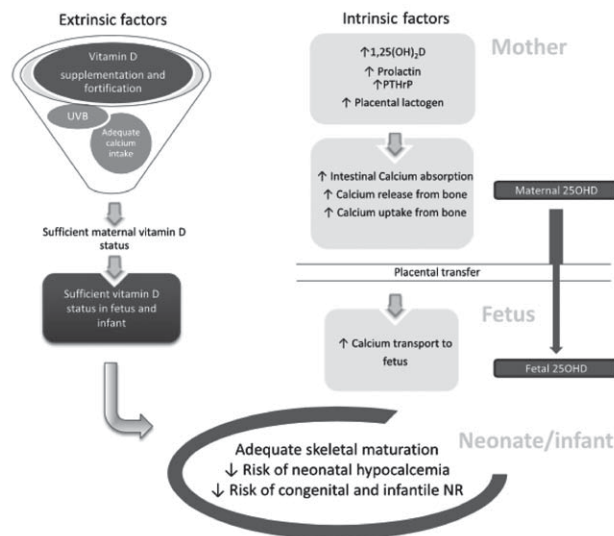
### Определение концентраций 25ОНД в плазме крови

Основная циркулирующая форма витамина D (25ОНД) синтезируется в коже как холекальциферол (витамин D3). Среди пищевых продуктов очень небольшое количество содержит либо эргокальциферол (витамин D2), либо холекальциферол [41]. Эндогенный синтез кожи требует, чтобы кожа подвергалась воздействию ультрафиолетового света В (УФВ) (длина волн 290–315 нм). Помимо обогащенных продуктов, диетическое потребление витамина D ограничено. В табл. 1 представлены многочисленные факторы, которые влияют как на экологический, так и на диетический вклад витамина D у людей.

На статус витамина D также влияют немодифицируемые генетические факторы, связанные с метаболизмом витамина D. Они могут включать межличностные различия в поглощении и транспортировке витамина D/кальция или генетические полиморфизмы белков и рецепторов, связанных с витамином D. Определенные полиморфизмы рецепторов витамина D, например, оказались причиной межличностных различий в минеральной плотности костей [42].

### ДВД во время беременности

Множественные физиологические адаптационные процессы происходят во время беременности, чтобы обеспечить быстрый рост и минерализацию скелета плода. Полный обзор материнских физиологических процессов, которые происходят во время беременности для оптимизации развития скелета плода, выходит за рамки настоящей статьи. Однако краткая схема представлена на рис. 2. Для того чтобы мать обеспечивала 30 г кальция, необходимого для адекватного развития костной системы плода, увеличивается поглощение кальция в кишечнике, кроме того, происходит резорбция кальция из костей [43]. Небольшая потеря минерального



**Рис. 2. Схематическое представление некоторых материнских факторов и физиологических изменений во время беременности, которые оптимизируют здоровье костной системы у потомства. Увеличение транспортировки кальция к плоду и достаточная концентрация витамина D в крови матери приводит к адекватному созреванию скелета, снижению риска развития гипокальциемии новорожденных и снижению риска развития врожденного НР. Материнский 25ОНД, вероятно, проходит сквозь плаценту, что приводит к уровням у плода, которые приблизительно соответствуют материнским уровням. 1,25(OH)2D, напротив, не проходит сквозь плаценту**

содержимого кости может возникнуть во время беременности; однако ретроспективные исследования не показали, что паритет является фактором риска остеопороза у женщин с нормальным костным метаболизмом [44].

У беременных женщин паритет не усугубляет ранее существовавшую остеопороз или ДВД [45]. Материнский статус витамина D, однако, связан со статусом витамина D у младенцев [46, 47].

ДВД до беременности или во время беременности может иметь важные последствия для плода и младенца. Сообщения о высокой распространенности ДВД ниже 25 нмоль/л у беременных женщин из групп этнических меньшинств, проживающих в умеренном климате, составляют 60–80% [45]. Материнский статус витамина D отражает состояние плода и новорожденного. Значительные линейные корреляции были показаны между уровнями 25ОНД в материнской и пуповинной плазме. При этом уровни в пуповине были ниже материнского, что указывает на плацентарный диффузионный барьер или различия в аффинности белков [46–48]. Следовательно, материнский ДВД может передаваться плоду и новорожденному и, в зависимости от тяжести, может приводить как к острым, так и к отсроченным последствиям.

### ДВД во время беременности и материнские исходы

Статус витамина D во время беременности и его влияние на материнские исходы были широко изучены. В то время как в обсервационных исследованиях установлено, что ДВД во время беременности ассоциируется с повышенным риском неблагоприятных материнских исходов, таких, как преэклампсия, гестационный сахарный диабет (ГСД) и кесарево сечение, интервенционные исследования показали противоречивые результаты [49].

### Преэклампсия

Преэклампсия, состояние, определяемое возникшей гестационной гипертензией и протеинурией после 20-й недели беременности, часто встречается у женщин с ДВД [50–52]. РКИ, изучающие добавку витамина D и результаты преэклампсии, сообщали о противоречивых результатах в прошлом. Два последних систематических обзора, в том числе Кокрановский обзор, критически оценивающий данные пяти РКИ, в которых участвуют почти 1300 женщин, пришли к выводу, что женщины, получающие ежедневные добавки витамина D с добавками кальция и без него, имеют более высокие уровни 25ОНД и более низкий риск преэклампсии по сравнению с женщинами, не получавшими витамин D или принимавшими плацебо [49, 53]. Низкокачественные данные из двух РКИ, в которых исследовалось добавление только витамина D во время беременности по сравнению с плацебо или без вмешательства, выявили отношение риска преэклампсии (ОР) 0,52 (95% ДИ 0,25–1,05) [53].

Важно отметить, что добавка в этих двух РКИ была гетерогенной, ежедневно 400 МЕ холекальциферола в исследовании Asemi et al. [54] по сравнению с однократной дозой 60 000 МЕ, двумя дозами 120 000 МЕ или четырьмя дозами 120 000 в группе лечения Sablok и др. [55]. ОР преэклампсии был еще ниже при добавлении кальция. Данные среднего качества по трех РКИ показали, что женщины, которые получали витамин D и кальций, также имели еще более низкий риск преэклампсии по сравнению с теми, у кого не было вмешательства (ОР 0,51; 95% ДИ 0,32–0,80) [53].

### Гестационный сахарный диабет (ГСД)

Имеются противоречивые данные о связи материнского ДВД и повышенного риска ГСД [50]. В двух кросссекционных исследованиях частота тяжелого ДВД, определяемого уровнями <12,5 нмоль/л, была значительно выше у женщин с ГСД [51, 56]. Как и во всех обсервационных исследованиях, причинность не может подразумеваться, поскольку множественные факторы, измеряемые и не измеряемые, такие, как этническая принадлежность, генетика, физиологическая изменчивость и ожирение, могут искажать результаты. РКИ, изучающие влияние добавок витамина D на метаболизм глюкозы у матери во время беременности, показали, что начало приема витамина D в высокой дозе (5000 МЕ в день) во II триместре не нормализует уровень глюкозы при пероральном тесте на толерантность к глюкозе, но очень эффективно предотвращает неонатальный ДВД по сравнению с низкой дозой (400 МЕ ежедневно) витамина D [57].

### Другие результаты

Были оценены различные другие материнские исходы и статус витамина D во время беременности. Снижение частоты кесарева сечения было непоследовательно связано с более высокими уровнями 25ОНД в недавних исследованиях, проведенных в Испании и Азии [58–60].

### Другие неблагоприятные материнские исходы, связанные с ДВД

В одном из исследований было обнаружено, что женщины, обращающиеся за медицинской помощью при бесплодии, испытывают недостаток 25 ОНД [61]. Сообщалось также о других ассоциациях между низкими пренатальными и перинатальными материнскими концентрациями витамина D и рассеянным склерозом, раком, инсулинозависимым сахарным диабетом и шизофренией [62]. Недавние исследования, в которых изучалась связь между уровнями 25 ОНД и рецидивирующей потерей беременности и послеродовой депрессией, были изучены и не найдено каких-либо четких доказательств в поддержку причинно-следственной связи [49].

### ДВД во время беременности и у детей

Беременные женщины должны получать 600 МЕ витамина D ежедневно, для обеспечения достаточного уровня 25ОНД и предотвращения осложнений у младенцев [1, 63]. ДВД во время беременности и множественные исходы для младенцев изучались часто.

### Врожденный рахит и гипокальциемические осложнения

Краниотабес и врожденный рахит, определяемые как наличие рахита в первый месяц жизни [1], связаны с ДВД во время беременности [47]. Другие, не связанные с костной тканью, признаки и симптомы у младенцев могут быть особенно серьезными и тревожными и включать в себя неврологические осложнения, такие, как приступы гипокальциемических судорог, повышенное внутричерепное давление, мышечную слабость и тетанию. Данные из интервенционных и наблюдательных исследований сообщают об ассоциации между низким уровнем материнского витамина D и неблагоприятными исходами для новорожденных, такими, как повышение щелочной фосфатазы крови [64], больший размер родничка до родов [65] и гипокальциемия новорожденных [65–68]. Более того, некоторые осложнения гипокальциемии могут быть опасны для жизни, включая дилатационную кардиомиопатию, приводящую к сердечной недостаточности, аритмии и остановке сердца.

### Антропометрия

На сегодня недостаточно доказательств, что прием витамина D во время беременности может изменить антропометрию родов [1]. Хорошо проведенные РКИ показали, что добавка витамина D во время беременности в пределах ежедневных доз 800–4000 МЕ или однократных доз 100 000 или 200 000 МЕ холекальциферола, прием которых начинался во II или III триместрах, не приводила к антропометрическим изменениям [65, 69–72].

И наоборот, данные умеренного качества из трех исследований, посвященных изучению роли добавок витамина D во время беременности у почти 500 женщин, показали снижение частоты низкой массы тела при рождении (<2500 г) у младенцев, рожденных матерями, принимавшими витамин D во время беременности, по сравнению с теми, у кого не было вмешательства или применялось плацебо (ОР 0,4; 95% ДИ 0,24–0,67) [53]. Кроме того, РКИ, изучавшие добавку витамина D (35 000 МЕ/нед) у матерей в течение III триместра беременности, выявили более ранний послеродовой линейный рост у младенцев из Бангладеш, матери которых принимали витамин D, по сравнению с младенцами от матерей, которые получали плацебо [73]. Дополнительные данные необходимы для изучения истинной взаимосвязи между приемом витамина D во время беременности и детской антропометрией.

Эти различия в детской антропометрии могут указывать на то, что прием витамина D во время беременности у женщин с дефицитом витамина D может быть более важным в слаборазвитых странах.

### Недоношенность

Аналогичным образом три недавних РКИ умеренного качества сообщили, что прием витамина D во время беременности снижает риск преждевременных родов по сравнению с теми, кто получал плацебо или не имел вмешательства [54, 55, 74]. Данные были подтверждены в мета-анализе со средним RR 0,36 (95% ДИ 0,14–0,93) [53]. Напротив, комбинированные результаты трех РКИ, изучающих прием как витамина D, так и кальция у беременных женщин, выявили повышенные показатели преждевременных родов у женщин, принимавших препараты (95% ДИ 1,02–2,43) [53]. Причины этого остаются неясными. Однако неубедительность интерпретации этих результатов подчеркивается из-за небольшого количества и ограниченного качества исследований.

### Костная масса младенцев

На массу костной ткани плода и новорожденных может влиять материнский ДВД во время беременности [75]. Тем не менее, данные из нескольких наблюдательных и интервенционных исследований были недавно рассмотрены международной группой экспертов по костной ткани и были признаны убедительными [1].

### Другие результаты для детей и младенцев

Проведены многие исследования, изучающие взаимосвязь между ДВД во время беременности и несkeletalные исходы для новорожденных/детей. Так, некоторые наблюдательные исследования предположили возможные связи с респираторными инфекциями, иммунитетом и аутизмом [49]; однако хорошо проведенных, больших интервенционных исследований не хватает. Одно РКИ, изучающее влияние добавок витамина D в большой дозе для матери во время беременности при диагнозе одышки или астмы, выявило возможный защитный эффект, однако не было достигнуто статистической значимости [76].

### Группы высокого риска для ДВД и НР

Профилактика ДВД у беременных женщин остается глобальным императивом профилактики неонатального ДВД, который может иметь серьезные, а иногда и необратимые последствия [1, 77]. Это особенно важно для групп высокого риска.

### Недоношенные дети

Недоношенность увеличивает риск развития ДВД. Преждевременное рождение значительно сокращает время, необходимое для адекватной трансплацентарной передачи витамина D, и приводит к дефициту запасов эмбрионального витамина D [78]. В глобальном масштабе около 15 млн детей рождаются преждевременно каждый год [79], а показатели выживаемости для недоношенных детей достаточно высоки [80]. Большинство скелетных отложений кальция и фосфора осуществляется в III триместре беременности, поэтому у недоношенных детей наблюдаются низкие запасы этих веществ. Кроме того, они рождаются в фазе быстрого роста, включая быстрое накопление минералов костной тканью [43]. Трудности в минеральной аккреции усугубляются плохим усвоением питательных веществ, частой заболеваемостью, продолжительной неподвижностью и лекарственными препаратами, влияющими на минеральный гомеостаз кости, такими, как стероиды и диуретики [43].

### Новорожденные

Даже грудные дети остаются в группе риска возникновения НР и ДВД. Грудное молоко является лучшим выбором для пациентов, несмотря на низкий уровень витамина D. В одном литре грудного молока содержится максимум 25 МЕ витамина D [81], что значительно ниже уровней, необходимых для предотвращения НР. Матери с дополнительными факторами риска, которые кормят исключительно грудью, особенно подвержены риску возникновения у ребенка ДВД [28, 38, 82]. Чтобы предотвратить НР, в рацион грудных детей должно быть ежедневно добавлено 400 МЕ витамина D в течение первого года жизни [1].

В то время как детские смеси часто обогащаются витамином D, младенцы, рожденные недоношенными, страдающие различными заболеваниями, и/или потребляющие менее 1 л смеси в день все еще могут оставаться под угрозой развития НР [11, 83]. Темнокожие женщины, живущие в более высоких широтах, особенно подвержены высокому риску возникновения ДВД [84, 85].

### Иммигранты и беженцы

ДВД во время беременности встречается во всем мире [86–89], особенно у женщин-мигрантов из групп высокого риска, мигрирующих в умеренный климат [38, 90]. Глобализация и недавние социально-политические конфликты вызвали всплеск миграции в Европе и Северной Америке. Ближневосточные, африканские и южноазиатские мигранты и их потомки, которые переезжают в умеренный климат, особенно подвержены риску развития ДВД [91]. Увеличение случаев НР в солнечном климате отражает тенденции иммиграции [38], где люди с более темным пигментом кожи и традициями культуры, ограничивающими попадание солнечного света, подвергаются повышенному риску развития ДВД, особенно у беременных женщин и их детей [92]. При нынешнем кризисе увеличенное количество число детей беженцев с высоким риском будет мигрировать в страны с высоким уровнем дохода и умеренным климатом, вследствие чего будут еще более подвержены риску дефицита витамина D и / или кальция [1, 91, 92].

Географическое перемещение может также вызвать изменения в рационе питания, что может изменить ход развития НР. Зная, что существует взаимодействие между потреблением кальция и витамином D, изменения в потреблении кальция могут усугублять или ослаблять проявление НР. У ребенка без симптомов, у которого ранее был умеренно недостаточный уровень витамина D и умеренно недостаточное потребление кальция, который затем мигрирует в страну, где его потребление кальция еще больше снижается, вероятно, будут развиваться биохимические аномалии и / или НР.

### Другие группы, подверженные риску возникновения ДВД

Ожирение и другие хронические заболевания могут препятствовать всасыванию и метаболизму витамина D. Секвестрация витамина D в жировых депо может объяснить обратную связь между ожирением и уровнем 25ОНД [93, 94]. Состояния, которые изменяют возможности организма в переваривании жиров, могут приводить к ДВД и НР. Это было доказано у детей с целиакией [95], но может применяться при других состояниях мальабсорбции (кистозный фиброз, воспалительное заболевание кишечника и т. д.) [93].

### Текущие споры вокруг ДВД

Дискуссия о точном определении ДВД продолжается в литературе. Для эпидемиологических и сравнительных данных важны точные различия между «недостаточным уровнем», «дефицитом» и «достаточным уровнем». Однако опубликованные научные дебаты по поводу единообразных определений не должны уменьшать важности ДВД у беременных и детей. А необходимость искоренения НР и тяжелого дефицита витамина D в педиатрических популяциях не вызывает сомнений.

Недавняя громкая публикация утверждала, что из-за неправильного применения требований к питанию Института медицины (ИОМ) увеличилась распространенность ДВД [19]. Авторы заявляют, что Средняя необходимость (СН), определяемая как медиана распределения потребности населения (40 нмоль/л), а не Рекомендуемое суточное потребление (РСП), должна использоваться в качестве целевого приема для достижения нормализации витамина D у населения. Исполнивая РСП в качестве цели для общепопуляционных уровней 25ОНД, определенной в качестве питательных требований, которые отвечают 97,5% потребности населения, и соответствующие уровни 25ОНД за пределами 50 нмоль/л, авторы утверждают, что многие работы неправильно классифицируют дефицитные состояния и имеют завышенную распространенность ДВД [19].



Хотя аргументы автора могут быть действительными, когда речь идет об общем здоровье взрослого населения из стран с высоким уровнем дохода, необходимо рассмотреть некоторые важные вопросы. Во-первых, потребность в витамине D вряд ли будет стабильно одинаковой на протяжении всей жизни. Во-вторых, сезонные колебания уровней 25ОНD являются значительными. В-третьих, существует неотъемлемая изменчивость в потреблении витамина D и метаболизме. Наконец, в некоторых популяциях сопутствующее потребление кальция может быть уменьшено. Использование уровней 25ОНD в соответствии с СН в популяциях с множественными факторами риска для возникновения ДВД может быть неосмотрительным. Было показано, что у детей возрастает уровень паратгормона (ПТГ) при снижении уровня 25ОНD ниже 34 нмоль/л [96]. Также было показано, что сезонные флуктуации снижают уровни 25ОНD и варьируют между 13 и 24 нмоль/л [92].

В большом американском когортном исследовании среди взрослого населения были показаны сезонные колебания интактных уровней ПТГ, которые, по-видимому, отражают слегка замедленную, но инвертированную картину уровней 25ОНD, а ДВД со вторичным гиперпаратиреозом обнаружен у значительной части населения [97]. Высокие уровни ПТГ в сыворотке приведут к фосфатурии и низким уровням фосфата в сыворотке, и если они будут устойчивыми, это нарушит минерализацию костной ткани и приведет к остеомалиции и рахиту. Недавно было опубликовано объяснение взаимосвязи между диагностикой дефицита 25ОНD и уровнями ПТГ [98]. После обширного обзора литературы глобальный консенсус по НР настоятельно рекомендовал, чтобы уровни между 30 и 50 нмоль/л считались недостаточными и что для предотвращения НР важно поддерживать уровни 25ОНD выше 50 нмоль / л, для противодействия сезонным колебаниям [1]. Тем не менее, определение клинически значимого уровня 25ОНD является сложным из-за межличностной изменчивости в метаболизме витамина D.

Реальные контрверсионные вопросы, которые необходимо решить, – это взаимосвязь уровней 25ОНD выше 50 нмоль/л в детстве и преимуществ скелетного здоровья. При достаточном потреблении кальция и уровне 25ОНD, превышающем 34 нмоль/л, НР вряд ли возникнет [99]. Недавние глобальные консенсусные рекомендации по НР поддерживали определения ИОМ и Педиатрического эндокринного общества [16] пороговых значений витамина D, в частности, <30 нмоль/л как недостаточное, 30–50 нмоль/л как дефицитное и >50 нмоль/л как нормальное. Эти пороговые значения были выбраны на основе ассоциаций между уровнями 25ОНD и клиническими и биохимическими показателями рахита [1].

## Рекомендации

### *Беременность*

Глобальный консенсус по НР рекомендовал, чтобы все беременные женщины получали дополнительно 600 МЕ/день витамина D для предотвращения как неонатальных, так и младенческих биохимических и радиографических признаков НР [1]. Это согласуется с рекомендациями Американского колледжа акушерства и гинекологии [100], Национального института здравоохранения и медицины [101] и Института медицины [63], которые также рекомендуют применять витамин D при беременности.

### *Новорожденные*

Существует международный консенсус относительно добавок витамина D для грудных детей. Из-за низкого содержания витамина D в грудном молоке и повышенного риска

развития НР среди детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании, несколько профессиональных обществ рекомендовали прием 400 МЕ/день витамина D [1, 16, 63, 102]. Дети, получающие смеси, все еще могут оставаться в группе риска развития НР [11], несмотря на поощрения правительства относительно добавления витамина D в смеси для питания младенцев. Младенческие смеси обеспечивают 400 МЕ/л [93]. Младенцы, которые рождаются с низким уровнем витамина D или не получают 1 л смеси ежедневно, имеют дополнительные факторы риска и по-прежнему остаются в группе риска развития НР [11, 93]. В руководящих принципах глобального консенсуса настоятельно рекомендовано, чтобы все младенцы, независимо от способа их питания, получали 400 МЕ/день витамина D с рождения и до 12 месяцев, основываясь на высококачественных доказательствах [1]. В проспективных исследованиях, проведенных в Канаде, Китае и Турции, не было обнаружено рентгенографически подтвержденных случаев НР у детей, получавших 400 МЕ/сут [11, 103, 104].

### *Дети*

За первый год жизни требования к получению витаминов увеличиваются до 600 МЕ/сут. Множество профессиональных обществ настоятельно рекомендуют, чтобы все здоровые дети старше 12 месяцев получали необходимое количество посредством пищевых продуктов или витаминных добавок [1, 63, 105, 106]. Дети с мальабсорбцией или другими хроническими состояниями, которые могут влиять на поглощение / метаболизм витамина D, дети из групп высокого риска и люди, живущие в высоких широтах, могут иметь потребность в витамине D до 600 МЕ/день [93, 106]. В период полового созревания для оптимизации здоровья костной ткани у детей необходимо достаточное потребление кальция, упражнения и поддержание здоровой массы тела [15].

## **Необходимые, безопасные и эффективные подходы к общественному здравоохранению**

В большинстве западных стран не многие продукты являются обильным источником витамина D [23]. Соответственно достижение рекомендуемого уровня витамина D вряд ли возможно посредством диеты, если только не будет проведено обогащение ключевых групп продуктов питания [23]. Рекомендации по добавлению витамина D и их применение широко варьируются во всем мире [107]. Международные рекомендации по потреблению витамина D во время беременности и для детей являются переменными [108].

Хотя многие страны проводят политику общественного здравоохранения в отношении добавок витамина D, соблюдение этих программ, как правило, является слабым. Недавнее исследование, в котором оценивались изменения в программах по добавлению витамина D для младенцев и детей в Европе, показало, что 96% европейских стран проводят национальную политику по добавлению витамина D для младенцев; однако приверженность была либо умеренной, либо низкой почти в половине исследуемых стран [109]. В Великобритании понимание и соблюдение национальных рекомендаций по добавлению витамина D остается проблематичным [95, 110, 111].

Похожая картина наблюдается в США [112, 113], где состояние менее 15% младенцев, получавших как грудное молоко, так и детскую смесь, отвечало требованиям к потреблению витамина D. В скандинавских странах приверженность лучше, но далеко не идеальна – в общем 59% и 64% грудных детей получают добавки в Норвегии и Швеции соответственно [114, 115]. Систематический обзор у взрослых, изучающий последствия для здоровья и социальные аспекты, касающиеся витамина D, опираясь на данные эпидемиологических ис-

следований, показывает, что текущая политика неадекватна [18]. Некоторые авторы предложили дополнить рацион кормящих матерей высокими дозами витамина D, такими, как 2000–6400 МЕ/день [116], или однократную дозу 150 000 МЕ [117] для достижения желаемой концентрации 25ОНD у их детей. Все режимы были эффективны для младенцев, и ежедневные дозы до 4000 МЕ были признаны авторами вероятно безопасными [116, 117]. Тем не менее, была показана одинаковая эффективность в достижении необходимых уровней 25ОНD для младенцев при приеме матерями как 400 МЕ/день, так и 2000 МЕ/день или более высоких доз витамина D. Следует отметить, что ни одна из консенсусных рекомендаций не пропагандирует использование высоких доз витамина D у лактирующих женщин [1, 12, 53, 63].

О приеме витамина D во время беременности в дозах от 400 до 4000 МЕ/день сообщалось как о безопасном. Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что прием 1000 МЕ/день витамина D во время беременности было эффективным и безопасным для сохранения достаточного уровня 25ОНD [118]. Подобные исследования подтвердили безопасность приема витамина D во время беременности с использованием доз в пределах или выше рекомендуемых ИОМ [57, 119, 120]. Хотя разумный дополнительный прием витамина D является безопасным и эффективным, его реализация остается проблематичной и непоследовательной во многих регионах. Добавка в основные продукты питания может обеспечить дополнительное потребление витамина D у населения в целом.

Поскольку изменение социально-политических факторов создает среду для вероятного увеличения числа зарегистрированных случаев НР, необходима глобальная стратегия для искоренения этого предотвратимого состояния. Глобальные консенсусные рекомендации подтвердили, что дефицит 25ОНD и кальция распространен во всем мире, приводит к НР в детских популяциях и полностью предотвращается при надлежащем менеджменте всех беременных, кормящих матерей и младенцев [1]. Хотя в одном из исследований были представлены данные о приеме витамина D в группах высокого риска в Великобритании [121], необходимо больше данных, изучающих экономически эффективные стратегии программ по употреблению и обогащению пищевых продуктов, особенно в группах повышенного риска [1].

Имеются свидетельства в пользу необходимости создания витаминизированных основных пищевых продуктов. Начиная с 1980-х годов, канадский закон предусматривает добавление витамина D в жидкие молочные продукты и маргарин; как следствие, частота НР в Канаде значительно снизилась [23]. Реализация правительственных рекомендаций относительно витамина D коррелирует с уменьшением числа случаев НР среди этнических детей, включая Данию [34], Канаду [23] и США [22]. Интервенционные исследования, в которых сравнивалось потребление молока с обогащенным молоком витамином D показали, что обогащенное молоко с витамином D может улучшить статус витамина D и плотность костной ткани у девочек-подростков [122]. Однако несмотря на увеличение потребления витамина D населением в целом, проблема с витаминизированными пищевыми продуктами заключается в неспособности специально нацеливать группы, наиболее подверженные риску

развития ДВД, если они не потребляют достаточного количества обогащенного продовольствия, о котором идет речь [123, 124]. В качестве средства для увеличения потребления витамина D среди всех подгрупп населения было предложено биооптимизацию различных продуктов питания [125]. Правительственная политика по витаминизации питания должна сочетаться с просвещением в области питания через поставщиков первичной медико-санитарной помощи и пиар-кампаний по повышению осведомленности общественности. Наконец, программы, которые поддерживаются государственным финансированием, более широко распространены и эффективны. Необходим общественный подход, безопасный, недорогой и эффективный. Исследование, оценивающее эффективность универсальной программы добавления витамина D для беременных, кормящих женщин и детей раннего возраста в Бирмингеме (Великобритания) привело к 59% уменьшению количества детей с симптомами ДВД в возрасте до 5 лет и значительному увеличению общественной осведомленности о ДВД [126].

Важно отметить, что обогащение пищевых продуктов не поможет младенцам, которые находятся исключительно на грудном или искусственном вскармливании. Для этой группы требуется добавление витамина D как во время грудного вскармливания, так и для детей, получающих смеси, для обеспечения достаточной концентрации витамина D и предотвращения развития НР. В интерпретируемом исследовании научной литературы, касающемся оптимизации уровней 25ОНD и внескелетных положительных эффектов, было установлено, что повышение уровня сывороточного 25ОНD является наиболее экономически эффективным способом снижения смертности в мире [127]. Существуют важные проблемы в исследованиях, изучающих статус витамина D во всем мире, на основе популяций, особенно в Южной Америке, Африке и Юго-Восточной Азии [128]. Государственное финансирование должно помочь с этой поразительной нехваткой данных, особенно в педиатрических группах, которые продолжают испытывать тяжелое бремя последствий ДВД.

## ВЫВОДЫ

В последнее десятилетие наблюдались энергичные научные дебаты и споры по поводу ДВД, его определения, значимости и дополнения для нескелетных заболеваний у взрослых, беременных женщин и детей. Последовательные доказательства из РКИ, в которых сравнивались различные дозы витамина D с плацебо или без вмешательства, не показали статистически значимых различий в исходах как для матери, так и для плода [119, 129]. Вероятно, это отражает связь между плохим состоянием здоровья и одновременно низкими концентрациями витамина D, а не причинно-следственные связи.

Поскольку научное сообщество продолжает искать более четкие данные по этим важным вопросам, мы не должны пренебрегать напоминанием о важности ликвидации НР – наиболее бесспорным и тяжелым последствием ДВД. НР является полностью предотвратимым заболеванием. Совместный международный многоуровневый подход не только хорош и осуществим, но и доказал свою эффективность в предотвращении этой потенциально разрушительной педиатрической болезни.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Makitie O, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394–415.
- Pettifor JM. Nutritional rickets. In: *Glo-*

- rioux FH, Pettifor JM, H J, editors. *Pediatric bone: biology and diseases.* Second ed. Londong, UK: Academic Press; 2012.

- Maiya S, Sullivan I, Allgrove J, Yates R, Malone M, Brain C, Archer N, Mok Q, Daubeney P, Tulloh R, et al. Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but

- preventable, cause of life-threatening infant heart failure. *Heart.* 2008;94(5):581–4. Epub 2007 Aug 2009.

- Eldrissy AT, Alharbi KM, Mufid M, Almezani I: Rachitic hypocalcemic cardiomyopathy in an infant. *J Saudi Heart Assoc* 2017, 29(2):143-147. doi: 110.1016/j.

- jsha.2016.1005.1001. Epub 2016 Jun 1011.

- Brown J, Nunez S, Russell M, Spurney C. Hypocalcemic rickets and dilated cardiomyopathy: case reports and review of literature. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(6):818–23.

- Price DI, Stanford LC Jr, Braden DS,

- Ebeid MR, Smith JC. Hypocalcemic rickets: an unusual cause of dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol*. 2003;24(5):510–2.
7. Yilmaz O, Olgun H, Ciftel M, Klicic O, Kartal I, Iskenderoglu NY, Laloglu F, Ceviz N: Dilated cardiomyopathy secondary to rickets-related hypocalcaemia: eight case reports and a review of the literature. *Cardiol Young* 2015, 25(2):261–266. doi: 210.1017/S1047951113002023. Epub 1047951113002013 Dec 1047951113002017.
8. Verma S, Khadwal A, Chopra K, Rohit M, Singhi S: Hypocalcemia nutritional rickets: a curable cause of dilated cardiomyopathy. *J Trop Pediatr* 2011, 57(2):126–128. doi: 110.1093/tropej/fmq1044. Epub 2010 Jun 1015.
9. Orbak Z, Karacan M, Doneray H, Karakelleoglu C. Congenital rickets presenting with hypocalcaemic seizures. *West Indian Med J*. 2007;56(4):364–7.
10. Ahmed I, Atiq M, Iqbal J, Khurshid M, Whittaker P. Vitamin D deficiency rickets in breast-fed infants presenting with hypocalcaemic seizures. *Acta Paediatr*. 1995;84(8):941–2.
11. Ward LM, Gaboury I, Ladhani M, Zlotkin S. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. *CMAJ*. 2007; 177(2):161–6.
12. Wagner CL, Greer FR. Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142–52.
13. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *JPGN*. 2013;56:692–701.
14. WHO. Guideline: vitamin D supplementation in pregnant women. Geneva: World Health Organization; 2012.
15. Golden NH, Abrams SA. Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics*. 2014;134(4):e1229–43.
16. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122:398–417.
17. Prentice A: Vitamin D and health. In: Edited by Nutrition SACo. England: Public Health England; 2016.
18. Ben-Shoshan M. Vitamin D deficiency/insufficiency and challenges in developing global vitamin D fortification and supplementation policy in adults. *Int J Vitam Nutr Res*. 2012;82(4):237–59.
19. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D deficiency—is there really a pandemic? *N Engl J Med*. 2016;375:19.
20. Shah D, Gupta P. Vitamin D deficiency: is the pandemic for real? *Indian J Community Med*. 2015;40(4):215–7.
21. Ferrari R, Prosser C. Testing vitamin D levels and choosing wisely. *JAMA Intern Med*. 2016;176(7):1019–20.
22. Rajakumar K. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics*. 2003;112(2):e132–5.
23. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062–72.
24. Cesarean Section - A Brief History. <https://www.nlm.nih.gov/exhibition/cesarean/part3.html>
25. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: a forgotten hormone important for health. *Public Health Rev*. 2010;32(1):267–83.
26. Tulchinsky TH. Micronutrient deficiency conditions: global health issues. *Public Health Reviews*. 2010;32(1):243–55.
27. Kazemi A, Sharifi F, Jafari N, Mousavinasab N. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in an Iranian population. *J Women's Health (Larchmt)*. 2009;18(6):835–9.
28. Dawodu A, Agarwal M, Sankarankutty M, Hardy D, Kochiyil J, Badrinath P. Higher prevalence of vitamin D deficiency in mothers of rachitic than nonrachitic children. *J Pediatr*. 2005;147:109–11.
29. Rabbani A, Alavian SM, Motlagh ME, et al. Vitamin D insufficiency among children and adolescents living in Tehran. *Iran J Trop Pediatr*. 2009;55:189–91.
30. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Isichei CO, Reading JC, Chan GM. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med*. 1999;341(8):563–8.
31. Oginni LM, Worsfold M, Oyelami OA, Sharp CA, Powell DE, Davie MW. Etiology of rickets in Nigerian children. *J Pediatr*. 1996;128(5 Pt 1):692–4.
32. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, Chariton PA, Calikoglu G, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr*. 2000;137(2):153–7.
33. Thacher TD, Fischer PR, Tebben PJ, Singh RJ, Cha SS, Maxson JA, Yawn BP. Increasing incidence of nutritional rickets: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(2):176–83.
34. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(3):491–7.
35. Munns CF, Simm PJ, Rodda CP, Garnett SP, Zacharin MR, Ward LM, Geddes J, Cherian S, Zurynski Y, Cowell CT, et al. Incidence of vitamin D deficiency rickets among Australian children: an Australian paediatric surveillance unit study. *Med J Aust*. 2012;196(7):466–8.
36. Goldacre M, Hall N, Yeates DG. Hospitalisation for children with rickets in England: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9917):597–8.
37. Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch Dis Child*. 2002; 86(3):147–9.
38. Robinson PD, Hogler W, Craig ME, Verge CF, Walker JL, Piper AC, Woodhead HJ, Cowell CT, Ambler GS. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child*. 2006;91(7):564–8.
39. Emmerson AJB, Dockery K, Mughal MZ, Roberts SA, Tower CL, Berry JL. Vitamin D status of white pregnant women and infants at birth and 4 months in north West England: a cohort study. *Matern Child Nutr*. 2017; 18(10):12453.
40. Baker PN, Wheeler SJ, Sanders TA, Thomas JE, Hutchinson CJ, Clarke K, Berry JL, Jones RL, Seed PT, Poston L: A prospective study of micronutrient status in adolescent pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2009, 89(4):1114–1124. doi: 1110.3945/ajcn.2008.27097. Epub 22009 Feb 27025.
41. Molina PE. Parathyroid gland and calcium and phosphate regulation. In: *Endocrine physiology*. Fourth ed. New York, USA: McGraw-Hill; 2013.
42. Casado-Diaz A, Cuenca-Acevedo R, Navarro-Valverde C, Diaz-Molina C, Caballero-Villarraso J, Santiago-Mora R, Dorado G, Quesada-Gomez JM. Vitamin D status and the Cdx-2 polymorphism of the vitamin D receptor gene are determining factors of bone mineral density in young healthy postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:187–9.
43. Bishop N, Fawcett M, Harvey N. Metabolic bone disease in the neonatal period and its later sequelae. In: *Glorieux FH, Pettifor JM, H J, editors. Pediatric bone: biology and diseases*. Second ed. London: Academic Press; 2012.
44. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2011;40(4):795–826.
45. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev*. 2008;66(10 Suppl 2):S153–64.
46. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):520s–8s.
47. Prentice A. Pregnancy and lactation. In: *Glorieux FH, Pettifor JM, editors. Pediatric bone: biology and diseases*. London H: Academic Press; 2012.
48. Wieland P, Fischer JA, Trechsel U, Roth HR, Vetter K, Schneider H, Huch A. Perinatal parathyroid hormone, vitamin D metabolites, and calcitonin in man. *Am J Phys*. 1980;239(5):E385–90.
49. Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: a critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016, Aug;24:0.
50. Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, Javaid K, Cooper P, Moon R, Cole Z, Tinati T, Godfrey K, Dennison E, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2014;18(45):1–190.
51. Bener A, Al-Hamaq AO, Saleh NM. Association between vitamin D insufficiency and adverse pregnancy outcome: global comparisons. *Int J Womens Health*. 2013;5:523–31.
52. Achkar M, Dodds L, Giguère Y, Forest JC, Armon BA, Woolcott C, Agellon S, Spencer A, Weiler HA. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):511. e511–517
53. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP: Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;14(1):CD008873. doi:10.1002/14651858.CD008873.pub3.
54. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Shakeri H, Esmailzadeh A. Vitamin D supplementation affects serum high-sensitivity C-reactive protein, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in pregnant women. *J Nutr*. 2013;143(9):1432–8.
55. Sablok A, Batra A, Thariani K, et al. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with fetal-maternal outcome. *Clin Endocrinol*. 2015;83(4):536–41.
56. Maghbooli F, Hossein-Nezhad A, Karimi F, et al. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(1):27–32.
57. Yap C, Cheung NW, Gunton JE, Athayde N, Munns CF, Duke A, McLean M. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2014;37: 1837–44.
58. Rodriguez A, Garcia-Esteban R, Basretrebea M, et al. Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes. *BJOG*. 2015;122(12):1695–704.
59. Sebastian A, Vijayaselvi R, Nandeibam Y, Natarajan M. A case control study to evaluate the association between primary cesarean section for dystocia and vitamin D deficiency. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(9):QC05–8.
60. Gernand AD, Klebanoff MA, Simhan HN, Bodnar LM. Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate. *J Perinatol*. 2015;35(1):23–8.
61. Pagliardini L, Vignano P, Molgora M, Persico P, Salonia A, Vailati SH, Paffoni A, Somigliana E, Papaleo E, Candiani M. High prevalence of vitamin D deficiency in infertile women referring for assisted reproduction. *Nutrients*. 2015;7(12):9972–84.
62. McGrath J. Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med Hypotheses*. 2001;56(3):367–71.
63. IOM. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, D.C.: The National Academic Press; 2011.
64. Kalra P, Das V, Agarwal A, Kumar M, Ramesh V, Bhatia E, Gupta S, Singh S, Saxena P, Bhatia V. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant. *Br J Nutr*. 2012;108(6):1052–8.
65. Brooke OG, Brown IR, Bone CD, Carter ND, Cleeve HJ, Maxwell JD, Robinson VP, Winder SM. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J*. 1980; 280(6216):751–4.
66. Marya RK, Rathee S, Dua V, Sangwan K. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on foetal growth. *Indian J Med Res*. 1988;88:488–92.
67. Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ, Giles MM, Brown JK, Turner TL, Wilkinson EM, Forfar JO, Barrie WJ, McKay GS, et al. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J*. 1980; 281(6232):11–4.
68. Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH, Adeleine P, David LS: Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *J Pediatr* 1986, 109(2):328–334.
69. Hossain N, Kanani FH, Ramzan S, Kausar R. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2448–55.
70. Morales E, Rodriguez A, Valvi D, Iñiguez C, et al. Deficit of vitamin D in pregnancy and growth and overweight in the offspring. *J Obes Int*. 2015;39(1):61–8.
71. Mallet E, Gugi B, Brunelle P, Henocq A, Basuyau JP, Lemeur H. Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol*. 1986;68(3):300–4.
72. Yu CK, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol*. 2009;70:685–90.



73. Roth DE, Perumal N, Al Mahmud A, Baqui AH. Maternal vitamin D3 supplementation during the third trimester of pregnancy: effects on infant growth in a longitudinal follow-up study in Bangladesh. *J Pediatr*. 2013;163(6):1605–11.
74. Grant CC, Stewart AW, Scragg R, Milne T, Rowden J, Ekeroma A, Wall C, Mitchell EA, Crengle S, Trenholme A, Crane J, Camargo CA. Vitamin D During Pregnancy and Infancy and Infant Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration. *Pediatrics*. 2014;133(1):e143–e153. doi:10.1542/peds.2013-2602.
75. Barrett H, McElduff A. Vitamin D and pregnancy: an old problem revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(4):527–39.
76. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT, Sandel M, Iverson RE, Jr., Lee-Paritz A, Strunk RC et al. Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: the VDAART randomized clinical trial. *JAMA* 2016, 315(4):362-370. doi: 310.1001/jama.2015.18589.
77. Dawodu A, Davidson B, Woo JG, Peng YM, Ruiz-Palacios GM, de Lourdes GM, Morrow AL. Sun exposure and vitamin D supplementation in relation to vitamin D status of breastfeeding mothers and infants in the global exploration of human milk study. *Nutrients*. 2015;7(2):1081–93.
78. Greer FR. Fat-soluble vitamin supplements for enterally fed preterm infants. *Neonatal Netw*. 2001;20(5):7–11.
79. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162–72.
80. Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *BMJ*. 2008;336(7655):1221–3.
81. Hollis BW, Roos BA, Draper HH, et al. Vitamin D and its metabolites in human and bovine milk. *J Nutr*. 1981;111:1240–8.
82. Soliman A, Salama H, Alomar S, Shatla E, Ellithy K, Bedair E. Clinical, biochemical, and radiological manifestations of vitamin D deficiency in newborns presented with hypocalcemia. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(4):697–703.
83. Gross ML, Tenenbein M, Sellers EA. Severe vitamin D deficiency in 6 Canadian first nation formula-fed infants. *Int J Circumpolar Health*. 2013;72:20244.
84. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D deficiency during pregnancy: an ongoing epidemic. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):273.
85. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46(1):42–4.
86. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, Kaleyias J, Floropoulou E, Lagona E, Tsagris V, Costalos C, Antsaklis A. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int*. 2006;78(6):337–42.
87. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1807–20.
88. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, Pierroz DD, Weber P, Hoffmann K. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2014;111(1):23–45.
89. Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, Josse R, Kanis JA, Mithal A, Pierroz DD, et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos*. 2012;7:155–72.
90. Hogler W, Munns CF. Rickets and osteomalacia: a call for action to protect immigrants and ethnic risk groups. *Lancet Glob Health*. 2016;4(4):e229–30.
91. Thacher TD, Pludowski P, Shaw NJ, Mughal MZ, Munns CF, Hogler W. Nutritional rickets in immigrant and refugee children. *Public Health Reviews*. 2016;37(1):3.
92. Bentez-Aguirre PZ, Wood NJ, Biesheuvel C, Moreira C, Munns CF. The natural history of vitamin D deficiency in African refugees living in Sydney. *Med J Aust*. 2009;190(8):426–8.
93. Misra M. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. In: Uptodate, Post TW (Ed). *Waltham: UpToDate*; 2017.
94. Harel Z, Flanagan P, Forcier M, Harel D. Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment. *J Adolesc Health*. 2011;48(5):448–52.
95. Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM, Finch PJ, Ang L, Collins C, Heaney RP, Zaidi M, Maxwell JD. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. *Osteoporos Int*. 2005;16(1):56–63.
96. Atapattu N, Shaw N, Hogler W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatr Res*. 2013;74(5):552–6.
97. Kroll M, Bi C, Garber C, Kaufman H, Liu D, Caston-Balderrama A, Clarke N, Xie M, Reitz R, Suffin S, et al. Temporal relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118108.
98. Holick M. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153–65.
99. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53–8.
100. Committee, Opinion, #495. Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118:197–8.
101. Nice Guideline: Vitamin D: increasing supplement use in at-risk group. In., vol. PH56. United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
102. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):692–701.
103. Specker BL, Ho ML, Oestreich A, Yin TA, Shui QM, Chen XC, Tsang RC. Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr*. 1992;120(5):733–9.
104. Beser E, Cakmakci T. Factors affecting the morbidity of vitamin D deficiency rickets and primary protection. *East Afr Med J*. 1994;71(6):358–62.
105. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398–417.
106. Canadian Paediatric Society. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*. 2007;12(7):583–98.
107. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr*. 2005;135(2):310–6.
108. Erkkola M, Nwaru BI, Vijakainen HT. Maternal vitamin D during pregnancy and its relation to immune-mediated diseases in the offspring. *Vitam Horm*. 2011;86:239–60.
109. Uday S, Kongonaj A, Tulchinsky T, Hogler W. Variations in infant and childhood Vitamin D supplementation programs across Europe and factors influencing adherence. *Endocrine Abstracts*. 2016;45:OC5.4.
110. Williamson S, Greene S. Rickets: prevention message is not getting through. *BMJ*. 2007;334(7607):1288.
111. Ahmed SF, Franey C, McDevitt H, Somerville L, Butler S, Galloway P, Reynolds L, Shaikh MG, Wallace AM. Recent trends and clinical features of childhood vitamin D deficiency presenting to a children's hospital in Glasgow. *Arch Dis Child*. 2011;96(7):694–6.
112. Taylor JA, Geyer LJ, Feldman KW. Use of supplemental vitamin D among infants breastfed for prolonged periods. *Pediatrics*. 2010;125(1):105–11.
113. Perrine CG, Sharma AJ, Jefferds ME, Serdula MK, Scanlon KS. Adherence to vitamin D recommendations among US infants. *Pediatrics*. 2010;125(4):627–32.
114. Lande B, Andersen LF, Baerug A, Trygg KU, Lund-Larsen K, Veierod MB, Bjorneboe GE. Infant feeding practices and associated factors in the first six months of life: the Norwegian infant nutrition survey. *Acta Paediatr*. 2003;92(2):152–61.
115. Dratva J, Merten S, Ackermann-Liebrich U. Vitamin D supplementation in Swiss infants. *Swiss Med Wkly*. 2006;136(29–30):473–81.
116. Hollis BW, Wagner CL, Howard CR, Ebeling M, Shary JR, Smith PG, Taylor SN, Morella K, Lawrence RA, Hulsey TC. Maternal versus infant vitamin D supplementation during lactation: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2015, 136(4):625-634. doi: 6hhttps://doi.org/10.1542/peds.2015-1669.
117. Oberhelman SS, Meekins ME, Fischer PR, Lee BR, Singh RJ, Cha SS, Gardner BM, Pettifor JM, Croghan IT, Thacher TD. Maternal vitamin D supplementation to improve the vitamin D status of breast-fed infants: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2013, 88(12):1378-1387. doi: 1310.1016/j.mayocp.2013.1309.1012.
118. Cooper C, Harvey NC, Bishop NJ, Kennedy S, Papageorgiou AT, Schoenmakers I, Fraser R, Gandhi SV, Carr A, D'Angelo S, et al. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(5):393–402.
119. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2341–57.
120. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, Javed Y, Altaye M, Hollis BW. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(6):2337–46.
121. Zippiti CS, Markides GA, Swann IL. Vitamin D deficiency: prevention or treatment? *Arch Dis Child*. 2006;91:1011–4.
122. Du X, Zhu K, Trube A, Zhang Q, Ma G, Hu X, Fraser DR, Greenfield H. School-milk intervention trial enhances growth and bone mineral accretion in Chinese girls aged 10-12 years in Beijing. *Br J Nutr*. 2004;92(1):159–68.
123. Serra-Majem L. Vitamin and mineral intakes in European children. Is food fortification needed? *Public Health Nutr*. 2001;4(1a):101–7.
124. Nowson CA, Margerison C. Vitamin D intake and vitamin D status of Australians. *Med J Aust*. 2002;177(3):149–52.
125. Hayes A, Cashman KD. Food-based solutions for vitamin D deficiency: putting policy into practice and the key role for research. *Nutr Soc*. 2017;2017:54–63.
126. Moy RJ, McGee E, Debelle GD, Mather I, Shaw NJ. Successful public health action to reduce the incidence of symptomatic vitamin D deficiency. *Arch Dis Child*. 2012;97(11):952–4.
127. Grant WB. An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D levels. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(9):1016–26.
128. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014;144PA:138–45. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.11.003.
129. Wagner CL, McNeil RB, Johnson DD, Hulsey TC, Ebeling M, Robinson C, Hamilton SA, Hollis BW. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: a combined analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:313–20.



# Новообразования матки

Клиническое руководство в онкологии. Версия 1.2018

JNCN—Journal of the National Comprehensive Cancer Network | Volume 16 Number 2 | February 2018

Эти рекомендации также доступны в Интернете.

Для получения последнего обновления посетите сайт NCCN.org

Wui-Jin Koh, MD; Nadeem R. Abu-Rustum, MD; Sarah Bean, MD; Kristin Bradley, MD; Susana M. Campos, MD, MPH, MS; Kathleen R. Cho, MD; Hye Sook Chon, MD; Christina Chu, MD; David Cohn, MD; Marta Ann Crispens, MD; Shari Damast, MD; Oliver Dorigo, MD, PhD; Patricia J. Eifel, MD; Christine M. Fisher, MD, MPH; Peter Frederick, MD; David K. Gaffney, MD, PhD; Suzanne George, MD; Ernest Han, MD, PhD; Susan Higgins, MD; Warner K. Huh, MD; John R. Lurain III, MD; Andrea Mariani, MD; David Mutch, MD; Christa Nagel, MD; Larissa Nekhlyudov, MD, MPH; Amanda Nickles Fader, MD; Steven W. Remmenga, MD; R. Kevin Reynolds, MD; Todd Tillmanns, MD; Stefanie Ueda, MD; Emily Wyse; Catheryn M. Yashar, MD; Nicole R. McMillian, MS; and Jillian L. Scavone, PhD

Адаптировано – С.А. Шурпяк

## Категории доказательств и консенсуса NCCN

**Категория 1:** Основываясь на данных высокого уровня, существует единообразный консенсус NCCN о том, что вмешательство является уместным.

**Категория 2A:** основываясь на данных более низкого уровня, существует единообразный консенсус NCCN о том, что вмешательство является подходящим.

**Категория 2B:** Основываясь на данных более низкого уровня, существует NCCN-консенсус в отношении того, что вмешательство является подходящим.

**Категория 3:** исходя из любого уровня доказательств, существует большое несогласие NCCN в том, что вмешательство является целесообразным.

Все рекомендации относятся к **категории 2A**, если не указано иное.

**Клинические испытания:** NCCN считает, что лучший контроль для любого больного раком находится в клиническом исследовании. Участие в клинических испытаниях особенно поощряется.

## Обзор новообразований матки

Аденокарцинома эндометрия (также известная как рак эндометрия или более широко – как рак матки или карцинома тела матки) является наиболее распространенным злокачественным процессом женских половых путей в Соединенных Штатах.

По оценкам, в 2017 году было выявлено 61 380 новых случаев рака матки, из которых 10 920 – со смертельным исходом, вызванных этой болезнью [1]. Стромальные или мезенхимальные саркомы – необычные подтипы, составляющие приблизительно 3% всех видов новообразований матки [2, 3].

Клинические рекомендации NCCN для новообразований матки описывают злокачественные эпителиальные опухоли и саркому матки; каждая из этих основных категорий содержит конкретные гистологические группы, которые требуют различного менеджмента (см. «Первоначальные клинические первичное» в Руководстве NCCN для новообразований матки, доступном на NCCN.org).

Факторы риска для возникновения новообразований матки включают повышенный уровень эстрогена (вызванный ожирением, сахарным диабетом и диетой с высоким содержанием жиров), ранний возраст начала менархе, отсутствие беременностей в анамнезе, поздний возраст в период менопаузы, синдром Линча, возраст старше ≥55 лет и использование тамоксифена [4–7]. Таким образом, заболеваемость раком эндометрия возрастает из-за увеличения продолжительности жизни и ожирения. В «Кратком обзоре обновлений рекомендаций» (доступно на NCCN.org) описаны самые последние версии алгоритмов, которые были включены в этот пересмотренный документ (см. Руководство NCCN по новообразованиям матки на NCCN.org).

Согласно консенсусу, руководства NCCN не могут включать в себя все возможные клинические изменения и не предназначены для замены клинического мышления и индивидуального лечения. Исключения из этого правила обсуждались в группе разработчиков NCCN в процессе создания этих рекомендаций.

**ПРИМЕЧАНИЕ.** В этой работе приводится только часть руководства NCCN по новообразованиям матки. В рекомендациях, представленных в этом выпуске JNCN, обсуждаются важные общие принципы и доказательства для диагностики, стадирования и первичного / адьювантного лечения ранней стадии эндометриальной карциномы. Пожалуйста, ознакомьтесь с полным руководством в Интернете на сайте NCCN.org для рекомендаций по наблюдению за ранней стадией послеоперационного лечения в дополнение к диагностике и менеджменту первичной, метастатической или рецидивирующей карциномы эндометрия и саркомы матки.

## Рак эндометрия

В 2017 году 67% случаев аденокарциномы эндометрия были диагностированы в связи с другими заболеваниями матки при установлении диагноза [1]. Региональная и метастатическая форма патологии составляла соответственно 21 и 8% случаев. Многие врачи считают, что аденокарцинома эндометрия является излечимой, поскольку ранние симптомы – нерегулярные вагинальные кровотечения (в этой преимущественно постменопаузальной популяции пациентов) часто заставляют пациентов обращаться за медицинской помощью, когда болезнь находится на ранней стадии и поддается лечению. Однако данные показывают, что смертность от рака матки увеличивается быстрее, чем заболеваемость [8]. Это повышение смертности может быть связано с увеличением частоты раковых заболеваний с более продвинутой стадией, гистологией высокого риска (например серозной карциномой) и пациентами, у которых патология диагностирована в старшем возрасте.

Анализ данных SEER показывает, что выживаемость увеличивается у пациентов, которые моложе, имеют раннюю стадию заболевания и более низкий класс заболевания [9]. Помимо уровня и глубины инвазии миометрия, другие факторы риска, связанные с плохим прогнозом, включают возраст, статус лимфатических узлов, размер опухоли, инвазию в лимфоваскулярные пространства (LVSI) и вовлечение в процесс нижнего сегмента матки [10, 11]. Для дальнейшего улучшения результатов для пациентов с этим заболеванием врачам необходимо идентифицировать пациентов с высоким риском и соответствующим образом адаптировать лечение для обеспечения наилучшей долгосрочной выживаемости. Группа предлагает, чтобы онкогинекологи были вовлечены в первичное лечение всех пациентов с раком эндометрия.

### Генетические факторы

Большинство случаев рака эндометрия вызваны спорадическими мутациями. Однако наследственные генетические мутации вызывают рак эндометрия примерно у 5% пациентов [12]. Скрининг на дефекты расщепления ДНК (MMR) с использованием иммуногистохимии и/или микросателлитной нестабильности (MSI) используется для выявления пациентов, которые подлежат тестированию на мутацию синдрома Линча (см. «Синдром Линча» в Руководстве NCCN для скрининга колоректального рака, доступно на NCCN.org) [12–18].

Рекомендуется универсальное тестирование для опухолей эндометрия на наличие дефектов ДНК методом MMR (например MLH1, MSH2, MSH6). Потери MLH1 следует дополнительно оценить для метилирования промотора, чтобы оценить эпигенетический процесс, а не мутацию зародышевой линии [16]. Генетическое консультирование и тестирование рекомендуется для пациентов со всеми аномалиями MMR и для пациентов без выявления аномалий при MMR, однако с наличием значительной семейной истории рака эндометрия и/или колоректального рака (см. «Синдром Линча [Наследственный неполипозный колоректальный рак]» в «Руководящие принципы NCCN для оценки высокого риска: колоректальный рак» на NCCN.org).

Женщины с синдромом Линча подвергаются более высокому риску (до 60%) при раке эндометрия; таким образом, рекомендуется тщательный мониторинг и обсуждение стратегий снижения риска [13, 19, 20]. У родственников с синдромом Линча, но без рака эндометрия, рекомендуется ежегодная биопсия эндометрия для оценки наличия рака [21, 22]. Эта стратегия также позволяет отдельным женщинам отсрочить хирургическое вмешательство (и хирургическую менопаузу) и сохранить фертильность. Профилактическая гистерэктомия/двусторонняя сальпингоофоректомия (BSO) может быть выполнена после завершения репродуктивных планов или раньше, в зависимости от предпочтения пациента [23, 24]. Кроме того, меры по снижению риска от колоректального рака также могут быть целесообразными (например ежегодная колоноскопия).

### Диагностика и клиническое обследование

Около 90% пациентов с карциномой эндометрия имеют аномальные вагинальные кровотечения, чаще всего в постменопаузальный период. Диагноз обычно можно подтвердить с помощью «офисной» биопсии эндометрия [25, 26]. Гистологическая информация от биопсии эндометрия (с или без эндоцервикального кюретажа) должна быть достаточной для планирования окончательного лечения. Ложноотрицательные результаты биопсии эндометрия у пациентов наблюдаются в 10% случаев. Таким образом, отрицательная биопсия эндометрия у пациента с симптомами должна сопровождаться дилатацией канала шейки матки и выскабливанием (D&C) под анестезией [25, 27]. Гистероскопия может быть полезной при оценке эндометрия при поражениях, таких, как полип, если у пациента есть постоянные или повторяющиеся недиагностированные кровотечения [28]. Биопсия эндометрия может быть неточной при диагностике злокачественных новообразований стенки матки, таких, как мезенхимальные опухоли.

Подробные рекомендации по визуализации, стадированию и планируемому подходу к лечению см. в «Принципах визуализации» в полном руководстве NCCN для новообразований матки (доступно на NCCN.org). Рекомендуется оценить рентгенографию грудной клетки. Другие методы визуализации, такие, как КТ, МРТ и/или ПЭТ/КТ, могут использоваться для оценки степени заболевания и оценки наличия метастазов на основании клинических симптомов, физических аномалий или аномальных результатов лабораторных исследований [29–34]. У пациентов с внematочным заболеванием анализ СА-125 в сыворотке может быть полезен для мониторинга клинического

ответа [35, 36]. Тем не менее, уровни СА-125 в сыворотке могут быть ложно увеличены у женщин с воспалительными заболеваниями таза или радиационным поражением и могут быть нормальными у женщин с изолированными вагинальными метастазами, что не может свидетельствовать о рецидиве при отсутствии других клинических проявлений [37–39]. В настоящее время для эндометриальной карциномы нет проверенного скринингового теста [40, 41].

### Стадирование болезни

Система FIGO (Международная федерация акушеро-гинекологов) наиболее часто используется для стадирования рака матки. В оригинальных критериях 1970 года для стадирования рака эндометрия использовалась только информация, полученная в результате предоперационной оценки (включая физическое обследование и диагностическое фракционное выскабливание). В то время многие пациенты не получали первичного хирургического лечения ввиду наличия ожирения или различных других медицинских противопоказаний. Таким образом, система стадирования 1970 года используется редко (например, когда пациент не является кандидатом на хирургическое лечение).

Несколько исследований показали, что клиническое стадирование было неточным и не отражало фактической степени заболевания у 15–20% пациентов [42–44]. Сообщалось о недооценке и, что более важно, способности идентифицировать множественные прогностические факторы с полным патогистологическим обзором, что возможно провести при хирургическом вмешательстве. Это мотивировало внесение изменений в классификацию стадирования. Поэтому в 1988 году FIGO модифицировала свою систему стадирования, чтобы подчеркнуть важность тщательной хирургической / патогистологической оценки данных, таких, как гистологическая градация, инвазия в миометрий, а также степень и место распространения метастазов (включая метастазы в ретроперитонеальные лимфатические узлы) [45]. В 2009 году FIGO обновила и уточнила критерии хирургического / патогистологического стадирования для новообразований матки [46–49]. Теперь доступны отдельные системы стадирования злокачественных эпителиальных опухолей и саркомы матки (см. «Этапы стадирования» на NCCN.org). В 2017 году было обновлено руководство по стадированию рака АJCC (вступило в силу в январе 2018 года) [50].

В 2009 году система стадирования FIGO рационализировала I и II стадии карциномы эндометрия. Эти изменения были сделаны, поскольку показатели выживаемости для некоторых из предыдущих подстадий были схожими [48]. Стадия IA теперь составляет менее 50% инвазии в миометрий, а IB – 50% или более инвазии миометрия. Стадия II включает пациентов с цервикальной стромальной инвазией. Заболевание, ограниченное маткой и вовлечением эндоцервикальных желез (вовлечение слизистой оболочки) без цервикальной стромальной инвазии, больше не считается стадией II [48]. Стадия IIIC теперь подразделяется на IIIC1 и IIIC2, поскольку выживаемость ухудшается при поражении парааортальных лимфоузлов [48]. Хотя в большинстве ранее опубликованных исследований, рассмотренных в руководствах NCCN, использовали старую систему FIGO 1988 года, они были переинтерпретированы NCCN для согласования с промежуточной системой 2009 года.

Перитонеальная цитология больше не влияет на определение стадии по FIGO 2009 года, поскольку некоторые авторы не рассматривают ее как независимый фактор риска. Однако FIGO и АJCC продолжают рекомендовать проводить перитонеальные промывки и регистрировать результаты, поскольку положительная цитология может учитываться совместно с другими факторами риска (см. «Принципы оценки и хирургическое вмешательство» на NCCN.org) [51, 52].

### Принципы оценки и хирургического вмешательства при карциноме эндометрия

Стадирование должно проводиться командой, обладающей опытом в области визуализации, патогистологии и хирургии. Хирургическое стадирование, которое необходимо для определения статуса заболевания, зависит от предоперационной и интраоперационной оценки результатов опытными хирургами. В обновление 2014 года NCCN добавила новый раздел о хирургическом стадировании (см. «Принципы оценки и хирургическое стадирование» на NCCN.org). Однако эта секция хирургического стадирования относится только к злокачественным эпителиальным опухолям, а не к саркомам матки. Хирургическое стадирование с оценкой вовлечения лимфатических узлов для кажущегося ограниченного маткой рака эндометрия имеет решающее значение для точного определения начальной стадии по FIGO. Алгоритм NCCN по оценке лимфатических узлов (SLN) рекомендуется для проведения исследования.

#### Патогистология:

Экспертный обзор патогистологии должен определить гистологическую принадлежность опухоли (то есть различные эндометриоидные, серозная карциномы, светлоклеточная карцинома, карциносаркомы, недифференцированная карцинома). Патогистологическая оценка матки и лимфатических узлов описана в алгоритме; эта оценка должна также включать маточные трубы, яичники и перитонеальную цитологию.

Если было выполнено удаление лимфоузлов, необходимо определить уровень поражения и размер метастазов (см. «Гистерэктомия и патогистологическая оценка» в алгоритме). Протокол по изучению образцов от пациентов с карциномой эндометрия колледжа американских патологов (CAP) является полезным руководством ([http://www.Cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_pro\\_tocols/2013/Endometrium\\_13protocol\\_3200.pdf](http://www.Cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_pro_tocols/2013/Endometrium_13protocol_3200.pdf)). Этот протокол CAP был пересмотрен в октябре 2013 года и адаптирован к обновленной классификации стадирования FIGO / AJCC 2009 (то есть AJCC Cancer Staging Manual, 7-е издание). Определение эстрогеновых рецепторов рекомендуется для определения III, IV стадии или рецидивизирующей эндометриоидной карциномы.

По мере увеличения градации опухоли точность интраоперационной оценки инвазии миометрия уменьшается (то есть оценивается путем обследования свежей ткани). В одном исследовании глубина инвазии была точно определена путем тотальных обследований в 87,3% поражений 1-го класса, 64,9% поражений 2-го класса и 30,8% поражений 3-го класса [53]. Исследования показывают, что в 15–20% случаев предоперационная оценка (по данным биопсии или кюретажа эндометрия) повышается на основании патогистологической оценки образцов, полученных при гистерэктомии [54].

#### Лимфаденэктомия:

Раньше для всех пациентов была рекомендована полная стандартная лимфаденэктомия (то есть диссекция и оценка как тазовых, так и парааортальных узлов); однако более выборочный и индивидуальный подход к лимфаденэктомии, который может включать алгоритм SLN, теперь рекомендуется группой NCCN, чтобы избежать систематической полипрагмазии [55]. Никакие данные рандомизированных исследований не подтверждают пользу рутинной полной лимфаденэктомии [56], хотя некоторые ретроспективные исследования показали, что это может быть полезно [57–59].

Два рандомизированных клинических исследования, проведенных в Европе, сообщили, что рутинная лимфаденэктомия не улучшает исходы для пациентов с раком эндометрия, однако лимфаденэктомия способна выявить пациентов

с поражениями лимфоузлов [60, 61]. Однако эти утверждения остаются предметом спора [62–64]. Чтобы избежать чрезмерной интерпретации этих результатов, важно рассмотреть ограничения этих рандомизированных исследований, включая выбор пациентов, степень диссекции лимфатических узлов и стандартизацию послеоперационной терапии [65, 66]. Другие проблемы включают в себя отсутствие обзора центральной патологии, специализацию хирургов и адекватность статистической мощности.

Решение о том, следует ли выполнять лимфаденэктомию, и если да, то в каком объеме (например, лимфоузлы малого таза или только тазовые и парааортальные узлы), может быть принято на основе предоперационных и интраоперационных исследований. Были предложены критерии в качестве индикатора низкого риска развития метастазов в лимфоузлы: 1) менее 50% инвазии миометрия; 2) опухоль менее 2 см; и 3) хорошо или умеренно дифференцированная гистология [67, 68]. Однако точное определение этих пунктов может быть затруднено до получения результатов патогистологии.

Другим преимуществом, связанным с лимфаденэктомией, является диагностика метастазов в лимфоузлах с последующей адьювантной терапией для улучшения выживаемости или снижения токсичности. Однако ни одно из исследований не предназначалось для решения этого вопроса. Поэтому не было стандартизации адьювантной терапии после операции с лимфаденэктомией. Фактически, использование лимфаденэктомии не привело к увеличению использования адьювантной терапии. Это, возможно, способствовало отсутствию рецидива в рецидиве и выживании в двух группах.

Вопрос о том, добавлять ли парааортальную лимфаденэктомию к иссечению тазовых лимфоузлов, вызывает дебаты. Предыдущие исследования показали противоречивую информацию о риске метастазирования в парааортальные лимфоузлы у пациентов без метастазов в тазовых лимфоузлах [44, 67, 69, 70]. Была отмечена высокая частота лимфатических метастазов над нижней брыжеечной артерией, что указывает на необходимость проведения систематической тазовой и парааортальной лимфаденэктомии. Следовательно, парааортальная лимфаденэктомия до почечных сосудов может быть рассмотрена как тактика выбора при высоком риске, в том числе с тазовой лимфаденэктомией или с найденными гистологическими особенностями, свидетельствующими о высоком риске. Многие хирурги не выполняют полную лимфаденэктомию у пациентов с раком эндометрия на ранней стадии I [55].

Таким образом, лимфаденэктомия идентифицирует пациентов, которым требуется адьювантное лечение лучевой терапией (RT) и/или системной терапией [71]. Некоторые пациенты могут не получить никакой пользы от лимфаденэктомии; однако перед операцией трудно идентифицировать этих пациентов из-за неконтролируемых переменных изменения степени и глубины инвазии. Группа NCCN рекомендует проводить лимфаденэктомию для отдельных пациентов с раком эндометрия и поражением парааортальных лимфоузлов, как показано для пациентов с высоким риском (см. «Принципы оценки и хирургического стадирования» на NCCN.org) [6]. Лимфаденэктомия противопоказана пациентам с саркомой матки. Алгоритм SLN можно рассматривать как альтернативу полной лимфаденэктомии при установлении явной ограниченности процесса маткой. Операционный алгоритм SLN описан в следующем разделе.

#### Алгоритм SLN:

В разделе, посвященном хирургическому стадированию (см. «Принципы оценки и хирургического стадирования»), содержатся рекомендации по SLN. Проведение SLN может быть рассмотрено для пациентов с явным раком эндометрия, ограниченным маткой, чтобы оценить, имеется ли метастати-



ческое поражение лимфоузлов таза [72–76]. При картировании SLN краситель вводится в шейку матки и перемещается в лимфоузлы (см. рис. 1–3 в разделе «Принципы оценки и хирургического стадирования» на NCCN.org).

Хирургический алгоритм SLN предлагается для снижения частоты ложноотрицательных результатов (см. рис. 4 в разделе «Принципы оценки и хирургического стадирования» на NCCN.org) [72, 77]. Например, подозрительные или сильно увеличенные узлы должны быть удалены независимо от результатов картирования SLN. При проведении картирования SLN важны опыт хирурга и внимание к техническим деталям. При картировании SLN пациенты могут избежать заболеваемости, характерной для лимфаденэктомии [78, 79].

Поскольку SLN идентифицирует первичный лимфатический путь, это увеличивает число находок метастатических поражений во время процесса картирования. Если картирование SLN терпит неудачу, необходимо выполнить одностороннюю лимфаденэктомию [72, 80]. Картирование SLN может быть наиболее подходящим для пациентов с низким и средним риском развития метастазов и/или для тех, кто не может перенести стандартную лимфаденэктомию [76, 79–85]. Недавние результаты также показывают, что зеленый индоцианин может быть предпочтительнее синих красителей [85–89]. Внимание к деталям и опыт имеют решающее значение для обеспечения оптимальных результатов.

Обновленный обзор литературы и консенсусные рекомендации по картированию SLN при раке эндометрия были недавно опубликованы Обществом гинекологической онкологии (SGO). Было обнаружено, что четкое соблюдение хирургического алгоритма NCCN SLN приводит к точному прогнозированию метастазирования в области тазовых лимфатических узлов с менее чем 5% ложноотрицательной частотой. Кроме того, результаты были недавно опубликованы в исследовании FIRES, в котором сравнивалось картирование SLN с лимфаденэктомией при раке эндометрия в самом большом многоцентровом проспективном исследовании на сегодняшний день (n=385) [85]. По меньшей мере, 1 картирование SLN было успешным у 86% пациентов; чувствительность составила 97,2% (95% ДИ 85,0–100), а отрицательное прогностическое значение – 99,6% (95% ДИ 97,9–100).

До недавнего времени большая часть данных в поддержку картирования SLN основывалась на одноцентровых исследованиях. Систематический обзор 17 исследований с небольшими когортами (n>30 пациентов) выявил показатели обнаружения от 60% до 100%; частота обнаружения для исследований с более крупными когортами (n>100) составляла, по меньшей мере, 80%. Ретроспективное применение хирургического алгоритма показало 95% чувствительность, прогностическое значение 99% и 5% ложноотрицательную частоту [90]. Еще один недавний систематический обзор и мета-анализ 55 исследований с небольшими когортами (n>10 пациентов, n=4915) дали общую частоту обнаружения 81% с 50% частотой для обнаружения тазовых лимфоузлов и 17% частотой для парааортальных узлов [89].

Картирование SLN должно проводиться в учреждениях, обладающих опытом в проведении этой процедуры. Если у пациентов есть явные метастатические поражения (на основе данных визуализации и хирургического исследования), удаление узлов с целью проведения стадирования не является необходимым, поскольку оно не изменит принципы менеджмента [29]. Основным противопоказанием для проведения картирования SLN является саркома матки. Исторически картирование SLN было спорным у пациентов с гистологией высокого риска (например, серозной карциномой, светлоклеточной карциномой, карциносаркомой). Однако недавно сообщалось, что картирование SLN у пациентов с гистологией высокого риска (то есть 3-м классом, серозной карцино-

мой, светлоклеточной карциномой, карциносаркомой) имеет многообещающие результаты в качестве потенциальной альтернативы полной лимфаденэктомии [80, 92].

#### **SLN-ультрастадирование:**

Последние данные указывают на потенциальную значимость и влияние ультрастадирования SLN (то есть последовательного секционирования и иммуногистохимии) для повышения точности обнаружения микрометастазов. Ультрастадирование SLN может выявить метастазы в лимфатических узлах, не обнаруженные при обычной гистологии, и исследования показывают повышение выявляемости от 5% до 15% пациентов [75, 78, 82, 84, 90].

При ретроспективном анализе пациентов с раком эндометрия на ранней стадии (n=780), у которых было проведено картирование SLN с лимфаденэктомией по сравнению с лимфаденэктомией, картирование SLN привело к обнаружению большего количества метастазов (30,3% против 14,7%; P<0,001) и было связано с более широким использованием адъювантной терапии [93]. Также сообщались результаты долгосрочного наблюдения из проспективного многоцентрового исследования у 125 пациентов с ранней стадией эндометриальной карциномы, которым была выполнена биопсия SLN. Пациенты с положительным SLN проходили дистанционную лучевую терапию (внешняя) (EBRT) и химиотерапию с более высокой частотой, чем пациенты с отрицательным SLN. У пациентов с положительным SLN выживаемость без рецидива в течение 50 месяцев составляла 84,7%, и не было обнаружено различий между пациентами с положительным SLN и без него (P=0,5) [94].

В когорте из 508 пациентов, подвергшихся картированию SLN, ультрастадирование выявило 23 дополнительных случая микрометастазов, которые были бы упущены при обычном окрашивании гематоксилином и эозином [95]. Многоцентровое исследование 304 женщин с предполагаемым заболеванием с низким уровнем промежуточного риска показало, что биопсия SLN и ультрастадирование выявили метастатические поражения у трехкратно большего числа пациентов, чем стандартная лимфаденэктомия [96].

Хотя эти данные не выглядят как артефакт маточной манипуляции [97], последствия и надлежащий менеджмент микрометастазов или изолированных опухолевых клеток (ITCs), обнаруживаемых с помощью ультрастадирования SLN, пока не ясны [76, 78, 84, 98–100]. Прогностическое значение ITCs изучалось при раке грудной железы [101], когда узлы, содержащие ITCs, исключались из числа положительных при стадировании AJCC. В последнее время в исследованиях начали изучать значимость ITCs, обнаруженных при картировании SLN на раннем этапе рака эндометрия.

В ретроспективном обзоре было обследовано 844 пациента с раком эндометрия, которым проводилось картирование SLN [102]. Большинство пациентов с ITCs, микрометастазами и макрометастазами получали адъювантную химиотерапию (83%, 81% и 89% соответственно). Безрецидивная выживаемость через 3 года составляла 90% для лиц с отрицательным SLN, 86% – для лиц с ITCs и 86% – для лиц с микрометастазами. Только пациенты с макрометастазами при SLN имели значительно меньшую выживаемость без рецидива (71%; P<0,001).

В недавнем проспективном наблюдательном исследовании у 519 пациентов сравнивали результаты для пациентов с макрометастазами при SLN, микрометастазами и ITCs с учетом адъювантной терапии [103]. Пациенты с ITCs при SLN имели значительно лучшую 3-летнюю выживаемость без прогрессирования (PFS) по сравнению с пациентами с макрометастазами SLN (95,5% против 58,5%), а результаты были схожими между пациентами с отрицательными SLN, ITCs и микрометастазами. Рецидив был отмечен только у 1 из



31 пациентки с ИТС (карциносаркома стадии IV), и адьювантная терапия, по-видимому, не влияла на результаты. Исходя из этих ранних данных, не ясно, получают ли пациенты с ИТС при SLN существенную пользу от адьювантной терапии. Для будущей оценки прогноза/исхода может потребоваться проспективное изучение порогового значения и воздействия адьювантной терапии для пациенток с рассеянными ИТС.

#### **Минимально инвазивные процедуры:**

За последнее десятилетие клиническая практика направлена на минимально инвазивные подходы к тотальной гистерэктомии (ТН) / BSO и оценке лимфатических узлов у пациенток с раком эндометрия на ранней стадии [104]. Хотя эти процедуры могут выполняться с помощью любого хирургического метода (например, лапароскопического, роботизированного, вагинального, лапаротомического), стандартом у пациенток с патологическим процессом, ограниченным маткой, является выполнение процедуры с использованием минимально инвазивного подхода. Рандомизированные исследования, систематический обзор Кокрановской базы данных и популяционные хирургические исследования подтверждают, что минимально инвазивные методы являются предпочтительными в этой ситуации из-за более низкого риска возникновения послеоперационных инфекций, необходимости переливания крови, венозной тромбоэмболии, уменьшения количества дней госпитализации и снижения стоимости ухода без влияния на онкологические исходы [104–110]. Несмотря на данные, свидетельствующие о том, что минимально инвазивные процедуры приводят к более низким периоперационным осложнениям и снижению стоимости лечения, наблюдаются расовые и географические диспропорции в доступе к минимально инвазивной хирургической помощи [106, 110].

Рандомизированное исследование III фазы оценило лапароскопию для комплексного хирургического вмешательства; оценивались пациентки ( $n = 2616$ ) с клинической стадией I–IIA (GOG-LAP2) [109, 111]. Пациенты были случайным образом распределены 2:1 на лапароскопию или лапаротомию. Результаты LAP2 свидетельствуют, что 26% пациентов нуждались в переходе на лапаротомию из-за плохой видимости, метастатического рака, кровотечения, возраста или увеличенного индекса массы тела. Обнаружение прогрессирующего рака существенно не различалось между группами. Однако были отмечены значительные различия при удалении тазовых и парааортальных лимфоузлов (8% не были удалены лапароскопическим путем против 4% – при лапаротомии;  $P < 0,0001$ ) [112, 113]. Значительно меньше побочных эффектов после операции с более коротким сроком госпитализации наблюдалось при лапароскопии по сравнению с лапаротомией. Частота рецидивов составила 11,4% для лапароскопии против 10,2% – для лапаротомии. Пятилетняя общая выживаемость (OS) составляла 84,8% для обеих групп LAP2 [111]. Лапароскопическое стадирование было связано с улучшением послеоперационного качества жизни по нескольким параметрам [108].

Недавно опубликованы результаты исследования LACE, в котором сравнивались результаты пациенток с карциномой эндометрия I стадии ( $n=760$ ), которые были рандомизированы для прохождения тотальной абдоминальной или тотальной лапароскопической гистерэктомии [105]. При усредненном наблюдении за 4,5 года выживаемость без патологии (DFS) составила 81,3% для лапаротомии против 81,6% – для лапароскопии, при этом не наблюдалось существенных различий между группами по поводу рецидивов и OS. В другом рандомизированном исследовании ( $n=283$ ), сравнивающим лапароскопию с лапаротомией, сообщалось о более коротком пребывании в стационаре, уменьшении боли и более быстром возобновлении повседневной деятельности при применении

лапароскопии [114]. Однако для некоторых клинических ситуаций лапаротомия является предпочтительной (например пожилые пациенты, очень большая матка или некоторые метастатические поражения) [109, 115, 116].

Роботизированная хирургия – это минимально инвазивная технология, которая все чаще используется в хирургическом стадировании карциномы эндометрия на раннем этапе болезни из-за ее потенциальных преимуществ перед лапаротомией, особенно у пациентов с ожирением [117–121]. Проспективные когортные и ретроспективные исследования показывают, что роботизированные подходы выполняют аналогично лапароскопии и приводят к сопоставимым или улучшенным периоперационным исходам [121–124]. Онкологические результаты, по-видимому, сопоставимы с другими хирургическими подходами, хотя долгосрочные результаты все еще исследуются [125–127]. У более сложных пациентов метод роботизированной хирургии может способствовать менее частым переходом на лапаротомию по сравнению с лапароскопическим методом, а также, по-видимому, он безопасен и возможен у пациентов с более высоким уровнем анестезиологического риска [121, 122, 128].

Затраты на роботизированное оборудование и техническое обслуживание остаются высокими [117, 118, 125–127, 129, 130]. SGO, Американская ассоциация гинекологических лапароскопистов (AAGL) и Американский конгресс акушеров и гинекологов (ACOG) опубликовали рекомендации или положения о роботизированной хирургии [131–133]. Последние обзоры по роботизированной хирургии при гинекологических злокачественных новообразованиях и связанных с этим проблемах: см. статьи Sinno and Fader [134] и Gala et al. [135].

#### **Первичная терапия**

Эти рекомендации NCCN делят эндометриоидный рак на три категории для определения лечения:

- 1) заболевание, ограниченное маткой;
- 2) предполагаемая или грубая инвазия в шейку матки;
- 3) подозрение на внематочное поражение.

У большинства пациенток рак эндометрия выявляют на I стадии, а хирургическое вмешательство (с или без адьювантной терапии) рекомендуется для операбельных пациенток. Как общий принцип, карцинома эндометрия должна быть удалена целой для оптимизации результатов; следует избегать внутрибрюшинной морцелляции [136–139].

#### **Заболевание, ограниченное маткой:**

Для стадирования операбельных пациенток и оценки лимфатических узлов с эндометриоидной гистологией, клинически ограниченных основной частью матки, рекомендуемая хирургическая процедура включает ТН / BSO (см. «Гистерэктомия и патогистологическая оценка» и «Принципы оценки и хирургического стадирования» на NCCN.org) [62]. При показаниях рекомендуется провести хирургическое стадирование, чтобы собрать полные патогистологические и прогностические данные, на которых должно основываться решение относительно адьювантной терапии для отдельных пациенток, у которых нет медицинских или технических противопоказаний к лимфаденэктомии (см. «Лимфаденэктомия» и «Картирование SLN» на NCCN.org). Сохранение яичников может быть безопасным у отдельных женщин в период менопаузы с раком эндометрия на I стадии [140–142]. Минимально инвазивная хирургия является предпочтительным подходом, когда это технически осуществимо, и считается адекватным подходом SGO и Американским колледжем хирургов ([www.sgo.org/quality-outcomes-and-research/quality-indicators](http://www.sgo.org/quality-outcomes-and-research/quality-indicators); [www.facs.org/quality-programs/cancer/ncdb/qualitymeasures](http://www.facs.org/quality-programs/cancer/ncdb/qualitymeasures)).

Во время операции следует тщательно оценивать

внутрибрюшинные структуры, а из подозрительных областей брать биопсию. Несмотря на то что это конкретно не влияет на стадирование, FIGO рекомендует собирать перитонеальную цитологию, и результаты должны регистрироваться. Увеличенные или подозрительные лимфатические узлы должны быть удалены для подтверждения или исключения метастатического поражения. Ретроперитонеальное удаление узлов с последующей патогистологической оценкой – при отсутствии выраженной клинической необходимости проведения лимфаденэктомии – полезно при использовании критериев стадирования FIGO 2009, но его рутинное использование было поставлено под сомнение (см. «Лимфаденэктомия» на NCCN.org).

Пациенты с карциномой эндометрия, ограниченной маткой, являются кандидатами для картирования лимфоузлов, при котором оценивают тазовые узлы с двух сторон, что может быть менее болезненным, чем полная лимфаденэктомия (см. «Картирование SLN» на NCCN.org). Приверженность алгоритму NCCN SLN имеет решающее значение.

#### **Неполное хирургическое стадирование:**

Для пациенток с неполным (то есть не тщательным) хирургическим стадированием с внутриматочными особенностями высокого риска часто рекомендуется дополнительная визуализация, особенно у пациенток с опухолями более высокого класса и глубокоинвазивными процессами [143, 144]. Хирургическое стадирование, в том числе удаление лимфатических узлов, также может быть выполнено [67]. Исходя из результатов визуализации и/или хирургического рестадирирования, в алгоритме указаны рекомендуемые варианты адьювантной терапии (см. «Адьювантная терапия для неполного хирургического стадирования» на NCCN.org).

#### **Терапия, сохраняющая фертильность:**

Хотя первичная терапия рака эндометрия обычно представляет собой гистерэктомию, непрерывная терапия на основе прогестинов может быть рассмотрена для отобранных пациенток со стадией IA (неинвазивного) процесса, которые хотят сохранить свою фертильность [145–149]. Аналогично, она также может быть выборочно использована у молодых пациенток с гиперплазией эндометрия, которые желают сохранить фертильность. Рекомендации включают в себя алгоритм сохранения фертильности у отдельных пациенток с подтвержденным биопсией 1-м классом (предпочтительно D&C), неинвазивной эндометриодной аденокарциномой стадии IA (см. «Критерии для рассмотрения вариантов сохранения фертильности» на NCCN.org). Группа рекомендует консультацию с экспертом по вопросам фертильности.

Рассматривая возможность терапии, сохраняющей фертильность, все критерии должны соответствовать алгоритмам (например без метастатического поражения). Отобранные пациенты могут потребовать генетического консультирования и тестирования. Пациенты также должны получать консультации о том, что терапия, сохраняющая фертильность, не является стандартом лечения карциномы эндометрия. ТН/BSO с хирургическим стадированием рекомендуется после выполнения репродуктивных планов, если терапия неэффективна или происходит прогрессирование. Медикаментозная терапия не рекомендуется пациентам с высоким риском (например при низкодифференцированной (High grade) эндометриодной аденокарциноме, серозной карциноме матки, светлоклеточной карциноме, карциносаркоме и лейомиосаркоме матки).

Непрерывная терапия на основе прогестинов может включать мегестрола ацетат, медроксипрогестерон или внутриматочное устройство, содержащее левоноргестрел [145, 146, 150]. Хороший полный ответ наблюдается примерно у 50% пациенток [145]. Использование терапии на основе

прогестинов должно быть тщательно рассмотрено в контексте других специфических для пациента факторов, включая противопоказания, такие, как рак грудной железы, инсульт, инфаркт миокарда, эмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен и курение.

У пациентов, получающих терапию на основе прогестинов, группа NCCN рекомендует проводить тщательный мониторинг с помощью отбора проб эндометрия (биопсии или D&C) каждые 3–6 мес.

ТН/BSO с проведением стадирования рекомендуется:

- 1) после выполнения репродуктивных планов;
- 2) если у пациентов зафиксировали прогрессию по данным биопсии;
- 3) если рак эндометрия все еще присутствует после 6–12 мес терапии на основе прогестинов [1459, 151].

Хотя некоторые молодые женщины, у которых были последовательные отрицательные биопсии эндометрия после гормональной терапии, смогли забеременеть (35%), у них конечная частота рецидивов была высокой (35%) [145, 148, 152–154]. У пациенток с персистирующей карциномой эндометрия после 6 мес неудачной гормональной терапии группа рекомендует МРТ таза, чтобы исключить миоинвазию и метастазирование в лимфоузлы и яичники, прежде чем продолжить терапию, сохраняющую фертильность.

Некоторые данные свидетельствуют, что в преклимактерический период у женщин с раком эндометрия IA до стадии B сохранение яичников безопасно и не связано с повышенным риском смертности от рака; пациенты наблюдались в течение 16 лет [140]. Другие исследования также свидетельствуют о том, что сохранение яичников может быть безопасным у женщин с ранней стадией рака эндометрия [141, 142].

#### **Предполагаемая инвазия в шейку матки:**

Для пациентов с подозрением на инвазию в шейку матки (эндометриодная гистология), цервикальная биопсия или МРТ таза должны выполняться, если не выполнялись ранее (см. «Дополнительные клинические обследования» на NCCN.org) [143, 144]. Если наблюдается отрицательный результат, предполагается, что пациенты имеют процесс, ограниченный маткой, и рассматриваются, как описано ранее (см. «Первичное лечение» на NCCN.org). Однако может быть трудно различить первичную карциному шейки матки и карциному эндометрия II стадии.

Таким образом, для операбельных пациенток с вовлечением шейки матки рекомендуется ТН или радикальная гистерэктомию наряду с BSO, цитологией (перитонеальный лаваж) и иссечением лимфатических узлов, если это показано (см. «Принципы оценки и хирургическое стадирование» и «Гистерэктомию и патогистологическая оценка» на NCCN.org) [62]. У этих пациенток радикальная или модифицированная радикальная гистерэктомию может улучшить локальный контроль и выживаемость по сравнению с ТН [155, 156]. Как альтернативу пациент может пройти EBRT и брахитерапию (контактная лучевая терапия) (категория 2B), за которой следует ТН / BSO и хирургическое вмешательство. Однако предоперационная РТ является рекомендацией категории 2B, поскольку группа NCCN считает, что для этих пациенток предпочтительным вариантом является первичная хирургия.

#### **Пациенты, не подходящие для первичной хирургии:**

Для заболевания, ограниченного маткой и не подходящего для первичной хирургии, предпочтительным методом лечения является EBRT и/или брахитерапия. Первоначальная системная терапия также может быть рассмотрена для отдельных пациенток с ограниченными маткой опухолями с эндометриодной гистологией (например, эстрогенрецепторы позитивный и прогестеронрецепторы

позитивный [ER/PR-позитивный]). У пациенток, получающих только гормональную терапию, следует внимательно следить за результатами биопсии эндометрия в качестве мониторинга (биопсия эндометрия каждые 3–6 мес) [40, 157].

Было показано, что терапия на основе прогестерона дает некоторую пользу с низкой токсичностью у пациенток с высокодифференцированными (Low grade) опухолями [158]. Также используют тамоксифен, перемежая с мегестролом [159] и ингибиторами ароматазы [160–163].

При подозрении на инвазию в шейку матки у пациенток, которые не подходят для первичной хирургии, EBRT и брахитерапия – эффективное лечение, которое может обеспечить определенный контроль и долгосрочную PFS (см. «Принципы лучевой терапии новообразований матки» на NCCN.org) [164–167]. EBRT и брахитерапию следует проводить с (или без) системной терапии. Если выполнена операция, после необходимо проводить местную терапию. Системная терапия также является основным вариантом лечения (категория 2B), но после этого следует проводить местное лечение хирургическим методом, если это возможно (EBRT + брахитерапия, если выполнить операцию невозможно).

### Адювантная терапия

#### Процессы, ограниченные маткой:

Тщательное хирургическое стадирование предоставляет важную информацию и помощь в выборе адъювантной терапии для опухолей эндометрия (см. «Принципы оценки и хирургическое вмешательство» на NCCN.org). Пациенты с раком эндометрия I стадии, которым было проведено тщательное хирургическое стадирование, страдают от неблагоприятных факторов риска (то есть возраста, положительного LVSI, размера опухоли, а также вовлечения нижнего сегмента матки или поверхностного железистого поражения) [168, 169]. Рекомендуемая адъювантная терапия приведена в алгоритме (см. на NCCN.org). Обратите внимание, что алгоритм лечения был пересмотрен в 2010 году на основе обновленного стадирования FIGO. Однако по необходимости большая часть обсуждений в этой работе была основана на данных пациентов с использованием старой системы стадирования FIGO/AJCC. Последствия изменения стадирования должны учитываться при оценке данных.

Основная концепция, лежащая в основе рекомендаций Руководства NCCN, – это тенденция к выбору более агрессивной адъювантной терапии для пациентов с более высоким классом опухолей и поражениями миометрия и/или шейки матки, поскольку у них риск существенно увеличен [170–172]. При хирургических стадиях I и II рака эндометрия другие патологические факторы, которые могут влиять на решение относительно адъювантной терапии, включают LVSI, возраст пациента, объем опухоли, глубину инвазии и вовлечение нижнего сегмента матки или участие поверхностных желез шейки матки. При введении адъювантной RT ее следует начинать, как только вагинальная культя заживает, и не позднее чем через 12 нед после операции.

Основные споры сосредотачиваются на том, насколько необходима адъювантная терапия у пациентов с хирургической I стадией рака эндометрия, независимо от внутриматочных признаков, если исключено наличие внематочных поражений. В большом проспективном исследовании Группа гинекологической онкологии (GOG) сообщила, что 5-летняя выживаемость пациентов с хирургической стадией I без каких-либо неблагоприятных факторов риска, отличных от класса и инвазии в миометрий (то есть без внематочных поражений, поражения перешейка / шейки матки или LVSI), составила 92,7% [173]. Практика хирургического вмешательства привела к уменьшению использования адъювантной терапии для эндометриальной карциномы стадии I, что отражено в опции наблюдения в Руководстве NCCN (см.

на NCCN.org) [71, 169, 170, 174–176]. Группа NCCN рекомендует наблюдение только для отдельных пациентов без остаточной болезни в образце гистерэктомии.

Рекомендуемые послеоперационные (адъювантные) варианты лечения для пациентов с хирургической стадией II (с использованием тщательного хирургического стадирования) показаны в алгоритме (см. «Адъювантное лечение» для заболевания II стадии на NCCN.org). Группа NCCN в целом согласна с ролью адъювантной терапии для пациентов с инвазивным компонентом, если проводится экстрафасциальная гистерэктомия. Тем не менее, для пациентов со стадией II, у которых была радикальная гистерэктомия с отрицательными хирургическими краями и без признаков внематочного поражения, наблюдение или вагинальная брахитерапия являются возможными вариантами. Как и в случае со стадией I, при выборе адъювантной терапии следует учитывать наличие неблагоприятных факторов риска [177].

В 2017 году группа разработчиков удалила наблюдение в качестве рекомендуемого варианта в адъювантной терапии для пациентов со стадией IA, болезни 3-го класса с дополнительными факторами риска и стадией IB 3-го класса без неблагоприятных факторов риска. Для пациентов со стадией IA/IB 3-го класса (IA с неблагоприятными факторами риска и IB без) системная терапия была добавлена как вариант категории 2B при выполнении вместе с основной рекомендацией вагинальной брахитерапии и/или EBRT. Для стадии IB 3-го класса с неблагоприятными факторами риска вариант системной терапии (в дополнение к EBRT и/или вагинальной брахитерапии) был повышен до варианта категории 2A.

#### Адъювантная RT:

Несколько исследований III фазы оценивали адъювантную терапию у пациентов с процессом, ограниченным маткой. Таким образом, использование адъювантной RT улучшает тазовый контроль у пациентов с выбранными факторами риска (и может улучшить PFS), но RT не улучшало OS в любом из исследований. Тем не менее, многие из этих исследований имели ограничения, поскольку большинство пациентов были с низким риском (то есть имели низкий риск внутриматочной патогистологии). Таким образом, исследования были недостаточно сильными для пациентов с факторами высокого риска. Признано, что у пациентов с ограниченным маткой заболеванием существует спектр риска, основанный на патогистологических результатах. Неблагоприятные внутриматочные патогистологические факторы риска включают в себя слабо дифференцированные опухоли, глубокую инвазию в миометрий (и, следовательно, более продвинутую стадию), LVSI и серозную или светлоклеточную карциномы.

В четырех исследованиях оценивалась роль адъювантной внешней RT тазовой области у пациентов с карциномой эндометрия. В двух из этих исследований пациенты не были формально стадированы (послеоперационная лучевая терапия при карциноме эндометрия [PORTEC-1], Aalders) [178, 179]. В третьем исследовании (ASTEC / EN.5) только у 50% пациентов было тщательно проведено стадирование как часть хирургического протокола [60, 180]. Тем не менее, формальное хирургическое стадирование было обязательно для всех пациентов в четвертом исследовании (GOG 99) [181]. Обратите внимание, что в этих исследованиях использовалась старая система стадирования (то есть до 2009 года).

В исследовании PORTEC-1 было высказано предположение о том, что адъювантная внешняя RT тазовой области обеспечивает терапевтическое преимущество у отдельных пациентов с ограниченным маткой процессом [178, 182]. Несмотря на то что RT значительно снижала частоту локальных рецидивов, она не увеличивала OS [183]. Рандомизированное исследование Aalders показало, что RT снижает частоту



вагинальных (то есть регионарных) рецидивов, но не снижало частоты отдаленных метастазов и не улучшало выживаемости [179]. Недавнее объединенное рандомизированное исследование (ASTEC / EN.5) показало, что одна адьювантная внешняя RT тазовой области не улучшала выживаемости без рецидива (то есть PFS) или OS у пациентов с процессом среднего риска или высокого риска на ранней стадии рака эндометрия, но было небольшое улучшение в области контроля за процессом [180]. Однако исследование ASTEC / EN.5 очень противоречиво; 51% пациентов в группе наблюдения ASTEC получали вагинальную брахитерапию [64, 184]. Исследование Keys (GOG 99) показало, что адьювантная тазовая RT улучшает локальный контроль и свободный от рецидива интервал (то есть PFS) без пользы для OS [181].

Исследования GOG 99 и PORTEC-1 показали, что большинство исходных рецидивов для пациентов с начальными опухолями, ограниченными маткой, были ограничены влагалищем, что вызывало увеличение использования вагинальной брахитерапии только в качестве дополнительного лечения [181, 185, 186].

Чтобы помочь выбрать популяцию пациентов, которые могут извлечь пользу из адьювантной RT, исследования GOG 99 и PORTEC определили факторы риска для женщин с высоким промежуточным риском (HIR) рецидива [178, 181]. Эти факторы риска включают возраст, в дополнение к глубокой инвазии в миометрий, стадию и LVSI. В исследовании GOG 99 женщины моложе 50 лет должны были иметь все три гистологических фактора риска, чтобы считаться HIR [181]. Если возраст был от 50 до 70 лет, они считались HIR, если у них было 2 гистологических фактора риска. Женщины 70 лет и старше были определены как HIR, если у них был один фактор риска. В исследовании PORTEC-1 женщины должны были иметь 2 из 3 факторов риска (то есть возраст > 60 лет, глубокую инвазию в миометрий, гистологию 3-го класса), чтобы рассматриваться как HIR относительно рецидивов [178, 185].

Из-за опасений относительно потенциальной токсичности внешнелучевой RT тазовой области была оценена роль вагинальной брахитерапии только при процессе, ограниченном маткой. В исследовании PORTEC-2 случайным образом назначали пациентам внешнелучевую RT тазовой области против вагинальной брахитерапии только при процессе, ограниченном маткой. В исследовании PORTEC-2 зафиксированы эквивалентные показатели вагинального и тазового контроля с использованием как адьювантных радиационных подходов, так и брахитерапии без различий в OS [187]. Учитывая, что вагинальная брахитерапия связана со значительно меньшей токсичностью, чем тазовая RT, вагинальная брахитерапия сама по себе является разумным выбором для большинства пациентов с процессом, ограниченным маткой, которые считаются кандидатами на адьювантную лучевую терапию [185–194]. Использование вагинальной брахитерапии и/или тазовой RT должно быть тщательно адаптировано соответственно с результатами патогистологических исследований. Как PORTEC-1, так и PORTEC-2 специально исключали пациентов с 1С и 3-й степенью по FIGO 1998 года (2009 FIGO стадия IB, степень 3). Таким образом, использование адьювантной брахитерапии в подгруппе с наивысшим уровнем риска остается неопределенным.

Недавнее исследование (GOG 249) изучало брахитерапию влагалищной культуры и терапию карбоплатином / паклитакселом (brachy + chemo) по сравнению с тазовым EBRT только у пациентов с карциномой с высоким риском, ограниченной маткой (n=601). В отличие от PORTEC-2, в GOG 249 сообщали о значительном повышении частоты рецидивов лимфоузлов (в основном тазовых) в руке (brachy + chemo) против тазового EBRT-плеча. Никаких существенных

различий между группами по частоте вагинальных или отдаленных рецидивов не наблюдалось. Однако было больше экстравагинальных тазовых неудач в руке (brachy + chemo). При медианном наблюдении в течение 53 мес 3-летняя выживаемость без рецидива составляла 82% для обоих видов лечения; 3-летняя OS составляла 88% для когорты с (brachy + chemo) и 91% – для когорты EBRT таза. Острая токсичность была более распространенной и тяжелой для пациентов, получавших брахитерапию с химиотерапией. Никаких различий в токсичности с поздним началом не наблюдалось [195].

Анализ объединенных данных из PORTEC-1 и PORTEC-2 оценивал прогностическую способность нескольких переменных для исходов у пациенток, рассмотренных в этих исследованиях. Возраст пациенток, градиация опухоли и LVSI были очень ценными для прогнозирования локального рецидива (LRR), отдаленного рецидива (DR), OS и DFS, а лечение (EBRT против вагинальной брахитерапии) было прогностически ценным для LRR и DFS [168]. Преимущество адьювантной EBRT в спектре заболевания наивысшего риска, ограниченного маткой, остается спорным. Большинство членов группы NCCN считают, что пациенты с глубоко инвазивными опухолями 3-го класса должны получать адьювантную терапию. Два больших ретроспективных анализа SEER у женщин с раком эндометрия обнаружили, что адьювантная RT улучшала OS у пациентов с высоким риском [196, 197]. В мета-анализе рандомизированных исследований было обнаружено, что адьювантная тазовая RT для I стадии была связана с тенденциями к улучшению выживания в спектре наивысшего риска (например те, у кого степень 1988 года FIGO стадии III), но не у пациентов с более низким риском; однако другие обзоры показали противоречивые результаты [189, 198–202].

Недавно были опубликованы результаты исследования долгосрочного наблюдения (медиана 20,5 года) за 568 пациентками с ранней стадией эндометриальной карциномы, которые были зарегистрированы в исследовании Aalders. В данном исследовании сравнивались долгосрочные результаты у женщин, которые получали вагинальную брахитерапию плюс EBRT против вагинальной брахитерапии. Полученные данные не предполагали никакой статистической разницы в OS между исследовательскими группами, а в когорте пациентов в возрасте до 60 лет, получивших EBRT, наблюдалось повышение частоты заболеваемости вторичных онкологических заболеваний и в дальнейшем более высокие показатели смертности [189].

#### **Адьювантная системная терапия:**

Карбоплатин / паклитаксел является предпочтительным режимом в адьювантной терапии для процессов высокой степени риска, ограниченных маткой [205–207]. Пациенты с глубокоинвазивным заболеванием 3-й степени, ограниченным маткой (2009 FIGO стадия IB, класс 3 [ранее 1988 года FIGO стадия III, класс 3]), имеют относительно плохой прогноз. Несмотря на адьювантную терапию с тазовым RT, значительное количество пациентов по-прежнему имеют большой риск отдаленных метастазов [181, 182]. Поэтому некоторые клиницисты предположили, что добавление системной терапии к адьювантной RT может обеспечить добавочную терапевтическую пользу (то есть уменьшение риска отдаленных метастазов) [170, 203]. Исследования оценили роль системной терапии при заболеваниях, ограниченных маткой, с высоким уровнем риска [203, 204]. PFS улучшается с помощью адьювантной последовательной химиотерапии / RT [203]. Тем не менее, группа NCCN считает, что адьювантная системная терапия является рекомендацией категории 2B в этом режиме, поскольку преимуществ для OS не выявлены [203]. Мы ожидаем окончательных результатов от GOG 249.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67:7–30.
2. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010;116:131–139.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7–30.
4. Van den Bosch T, Coosemans A, Morina M, et al. Screening for uterine tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:257–266.
5. Kitchener HC, Trimble EL. Endometrial cancer state of the science meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:134–140.
6. Dinkelspiel HE, Wright JD, Lewin SN, Herzog TJ. Contemporary clinical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int* 2013;2013:583891.
7. Obermair A, Youlden DR, Young JP, et al. Risk of endometrial cancer for women diagnosed with HNPCC-related colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 2010;127:2678–2684.
8. Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:218 e211–e216.
9. Chan JK, Sherman AE, Kapp DS, et al. In uence of gynecologic oncologists on the survival of patients with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:832–838.
10. Benedetti Panici P, Basile S, Salerno MG, et al. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:363.e1–363.e10.
11. Doll KM, Tseng J, Denslow SA, et al. High-grade endometrial cancer: revisiting the impact of tumor size and location on outcomes. *Gynecol Oncol* 2014;132:44–49.
12. Resnick KE, Hampel H, Fishel R, Cohn DE. Current and emerging trends in Lynch syndrome identification in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:128–134.
13. Kwon JS, Scott JL, Gilks CB, et al. Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2011;29:2247–2252.
14. Buchanan DD, Tan YY, Walsh MD, et al. Tumor mismatch repair immunohistochemistry and DNA MLH1 methylation testing of patients with endometrial cancer diagnosed at age younger than 60 years optimizes triage for population-level germline mismatch repair gene mutation testing. *J Clin Oncol* 2014;32:90–100.
15. Ferguson SE, Aronson M, Pollett A, et al. Performance characteristics of screening strategies for Lynch syndrome in unselected women with newly diagnosed endometrial cancer who have undergone universal germline mutation testing. *Cancer* 2014;120:3932–3939.
16. Goodfellow PJ, Billingsley CC, Lankes HA, et al. Combined Microsatellite Instability, MLH1 Methylation Analysis, and Immunohistochemistry for Lynch Syndrome Screening in Endometrial Cancers From GOG210: An NRG Oncology and Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2015;33:4301–4308.
17. Watkins JC, Yang EJ, Muto MG, et al. Universal screening for mismatch-repair deficiency in endometrial cancers to identify patients with Lynch syndrome and Lynch-like syndrome. *Int J Gynecol Pathol* 2017;36:115–127.
18. Mills AM, Liou S, Ford JM, et al. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1501–1509.
19. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2012: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2012;62:129–142.
20. Crispens MA. Endometrial and ovarian cancer in lynch syndrome. *Clin Colon Rectal Surg* 2012;25:97–102.
21. Manchanda R, Saridogan E, Abdelrahman A, et al. Annual outpatient hysteroscopy and endometrial sampling (OHES) in HNPCC/Lynch syndrome (LS). *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:1555–1562.
22. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control* 2009;16:14–22.
23. Jarvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktan-Collan K, et al. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol* 2009;27:4793–4797.
24. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261–269.
25. McCluggage WG. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings. *J Clin Pathol* 2006;59:801–812.
26. McKenney JK, Longacre TA. Low-grade endometrial adenocarcinoma: a diagnostic algorithm for distinguishing atypical endometrial hyperplasia and other benign (and malignant) mimics. *Adv Anat Pathol* 2009;16:1–22.
27. Leitao MM, Jr., Kehoe S, Barakat RR, et al. Comparison of D&C and of ce endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;113:105–108.
28. Gimpelson RJ, Rappold HO. A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. a review of 276 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:489–492.
29. Lee JH, Dubinsky T, Andreotti RF, et al. ACR appropriateness criteria(R) pretreatment evaluation and follow-up of endometrial cancer of the uterus. *Ultrasound Q* 2011;27:139–145.
30. Ortaşlı O, Jain S, Emmanuel O, et al. Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of preoperative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. A prospective study of 100 cases at the Dorset Cancer Centre. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:232–235.
31. Crivellaro C, Signorelli M, Guerra L, et al. Tailoring systematic lymphadenectomy in high-risk clinical early stage endometrial cancer: the role of 18F-FDG PET/CT. *Gynecol Oncol* 2013;130:306–311.
32. Kitajima K, Suzuki K, Senda M, et al. Preoperative nodal staging of uterine cancer: is contrast-enhanced PET/CT more accurate than non-enhanced PET/CT or enhanced CT alone? *Ann Nucl Med* 2011;25:511–519.
33. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer - a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol* 2013;128:300–308.
34. Bollineni VR, Ytre-Hauge S, Bollineni-Balabay O, et al. High diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in endometrial cancer: systematic review and meta-analysis of the literature. *J Nucl Med* 2016;57:879–885.
35. Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, de Bruijn HW. CA 125: a useful marker in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1097–1102.
36. Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ, et al. Tumor markers CA 125, squamous cell carcinoma antigen, and carcinoembryonic antigen in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1989;73:661–668.
37. Patsner B, Orr JW, Jr., Mann WJ, Jr. Use of serum CA 125 measurement in posttreatment surveillance of early-stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:427–429.
38. Rose PG, Sommers RM, Reale FR, et al. Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994;84:12–16.
39. Price FV, Chambers SK, Carcangiu ML, et al. CA 125 may not reflect disease status in patients with uterine serous carcinoma. *Cancer* 1998;82:1720–1725.
40. Leslie KK, Thiel KW, Goodheart MJ, et al. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:255–268.
41. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, et al. Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2013;63:88–105.
42. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63:825–832.
43. Cowles TA, Magrina JF, Masterson BJ, Capen CV. Comparison of clinical and surgical-staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985;66:413–416.
44. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60:2035–2041.
45. Benedet JL, Bender H, Jones H, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70:209–262.
46. Wright JD, Barrena Medel NI, Sehouli J, et al. Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet* 2012;379:1352–1360.
47. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103–104.
48. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:109.
49. Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:110–111.
50. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. New York: Springer; 2017.
51. Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol* 2009;115:18–25.
52. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, et al. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001;82:470–473.
53. Goff BA, Rice LW. Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;38:46–48.
54. Daniel AG, Peters WA, 3rd. Accuracy of of ce and operating room curettage in the grading of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988;71:612–614.
55. Soliman PT, Frumovitz M, Spanuth W, et al. Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol* 2010;119:291–294.
56. Kumar S, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, et al. Risk factors that mitigate the

- role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer. *Gynecol Oncol* 2013;130:441–445.
57. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995;56:29–33.
58. Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, et al. Resection of lymph node metastases in uterine survival in stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:689–695.
59. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:1165–1172.
60. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125–136.
61. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707–1716.
62. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:413–425.
63. Seamon LG, Fowler JM, Cohn DE. Lymphadenectomy for endometrial cancer: the controversy. *Gynecol Oncol* 2010;117:6–8.
64. Creasman WT, Mutch DE, Herzog TJ. ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: are conclusions valid? *Gynecol Oncol* 2010;116:293–294.
65. Uccella S, Podratz KC, Aletti GD, Mariani A. Lymphadenectomy in endometrial cancer. *Lancet* 2009;373:1170; author reply 1170–1171.
66. Uccella S, Podratz KC, Aletti GD, Mariani A. Re: Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:897–898; author reply 898–899.
67. Milam MR, Java J, Walker JL, et al. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012;119:286–292.
68. Neubauer NL, Lurain JR. The role of lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:814649.
69. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11–18.
70. Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, et al. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1997;65:82–87.
71. Frederick PJ, Straughn JM, Jr. The role of comprehensive surgical staging in patients with endometrial cancer. *Cancer Control* 2009;16:23–29.
72. Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes. *Gynecol Oncol* 2012;125:531–535.
73. Ballester M, Koskas M, Coutant C, et al. Does the use of the 2009 FIGO classification of endometrial cancer impact on indications of the sentinel node biopsy? *BMC Cancer* 2010;10:465.
74. How J, Lau S, Press J, et al. Accuracy of sentinel lymph node detection following intra-operative cervical injection for endometrial cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2012;127:332–337.
75. Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2011;122:251–254.
76. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:405–415.
77. Vidal F, Leguevaque P, Motton S, et al. Evaluation of the sentinel lymph node algorithm with blue dye labeling for early-stage endometrial cancer in a multicentric setting. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1237–1243.
78. Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: A valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol* 2013.
79. Group SGOPECW, Burke WM, Orr J, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol* 2014;134:385–392.
80. Soliman PT, Westin SN, Dioun S, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:234–239.
81. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol* 2009;113:163–169.
82. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011;12:469–476.
83. Press JZ, Gottlieb WH. Controversies in the treatment of early stage endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:578490.
84. Touhami O, Trinh XB, Gregoire J, et al. Predictors of non-sentinel lymph node (non-SLN) metastasis in patients with sentinel lymph node (SLN) metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:41–45.
85. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384–392.
86. Paley PJ, Vejvovich DS, Press JZ, et al. A prospective investigation of uorescence imaging to detect sentinel lymph nodes at robotic-assisted endometrial cancer staging. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:117 e111–117.
87. Sinno AK, Fader AN, Roche KL, et al. A comparison of colorimetric versus uorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;134:281–286.
88. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, et al. Sentinel node mapping in cervical and endometrial cancer: indocyanine green versus other conventional dyes—a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3749–3756.
89. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016.
90. Cormier B, Rozenholc AT, Gottlieb W, et al. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: a systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecol Oncol* 2015;138:478–485.
91. Naoura I, Canlorbe G, Bendifallah S, et al. Relevance of sentinel lymph node procedure for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136:60–64.
92. Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q, et al. Survival of patients with uterine carcinosarcoma undergoing sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol* 2016;23:196–202.
93. Holloway RW, Gupta S, Stavitski NM, et al. Sentinel lymph node mapping with staging lymphadenectomy for patients with endometrial cancer increases the detection of metastasis. *Gynecol Oncol* 2016;141:206–210.
94. Darai E, Dubernard G, Bats AS, et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol* 2015;136:54–59.
95. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:964–970.
96. Raimond E, Ballester M, Hudry D, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on the therapeutic management of early-stage endometrial cancer: results of a retrospective multicenter study. *Gynecol Oncol* 2014;133:506–511.
97. Frimer M, Khoury-Collado F, Murray MP, et al. Micrometastasis of endometrial cancer to sentinel lymph nodes: is it an artifact of uterine manipulation? *Gynecol Oncol* 2010;119:496–499.
98. Touboul C, Bentivegna E, Uzan C, et al. Sentinel lymph node in endometrial cancer: a review. *Curr Oncol Rep* 2013;15:559–565.
99. Amezcuca CA, MacDonald HR, Lum CA, et al. Endometrial cancer patients have a significant risk of harboring isolated tumor cells in histologically negative lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1336–1341.
100. Todo Y, Kato H, Okamoto K, et al. Isolated tumor cells and micrometastases in regional lymph nodes in FIGO stage I to II endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2016;27:e1.
101. Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. *J Clin Oncol* 2014;32:3483–3489.
102. St Clair CM, Eriksson AG, Ducie JA, et al. Low-volume lymph node metastasis discovered during sentinel lymph node mapping for endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1653–1659.
103. Plante M, Stanleigh J, Renaud MC, et al. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: does adjuvant treatment matter? *Gynecol Oncol* 2017;146:240–246.
104. Scalici J, Laughlin BB, Finan MA, et al. The trend towards minimally invasive surgery (MIS) for endometrial cancer: an ACS-NSQIP evaluation of surgical outcomes. *Gynecol Oncol* 2015;136:512–515.
105. Janda M, Gebksi V, Davies LC, et al. Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1224–1233.
106. Fader AN, Weise RM, Sinno AK, et al. Utilization of Minimally Invasive Surgery in Endometrial Cancer Care: A Quality and Cost Disparity. *Obstet Gynecol* 2016;127:91–100.
107. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD006655.
108. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, et al. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27:5337–5342.
109. Walker JL, Piedmonte MR, Spiratos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27:5331–5336.



110. Mannschreck D, Matsuno RK, Moriarty JP, et al. Disparities in surgical care among women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2016;128:526–534.
111. Walker JL, Piedmonte MR, Spiritos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012;30:695–700.
112. King LP, Miller DS. Recent progress: gynecologic oncology group trials in uterine corpus tumors. *Rev Recent Clin Trials* 2009;4:70–74.
113. Vergote I, Amant F, Neven P. Is it safe to treat endometrial carcinoma endoscopically? *J Clin Oncol* 2009;27:5305–5307.
114. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:763–771.
115. He H, Zeng D, Ou H, et al. Laparoscopic treatment of endometrial cancer: systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:413–423.
116. Wang HL, Ren YF, Yang J, et al. Total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for endometrial cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:2515–2519.
117. Mori KM, Neubauer NL. Minimally invasive surgery in gynecologic oncology. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;2013:312982.
118. Krill LS, Bristow RE. Robotic surgery: gynecologic oncology. *Cancer J* 2013;19:167–176.
119. ElSahwi KS, Hooper C, De Leon MC, et al. Comparison between 155 cases of robotic vs. 150 cases of open surgical staging for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124:260–264.
120. Chan JK, Gardner AB, Taylor K, et al. Robotic versus laparoscopic versus open surgery in morbidly obese endometrial cancer patients—a comparative analysis of total charges and complication rates. *Gynecol Oncol* 2015;139:300–305.
121. Coronado PJ, Herraiz MA, Magrina JF, et al. Comparison of perioperative outcomes and cost of robotic-assisted laparoscopy, laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165:289–294.
122. Seamon LG, Cohn DE, Henretta MS, et al. Minimally invasive comprehensive surgical staging for endometrial cancer: Robotics or laparoscopy? *Gynecol Oncol* 2009;113:36–41.
123. Bell MC, Torgerson J, Seshadri-Kreaden U, et al. Comparison of outcomes and cost for endometrial cancer staging via traditional laparotomy, standard laparoscopy and robotic techniques. *Gynecol Oncol* 2008;111:407–411.
124. Cardenas-Goicoechea J, Adams S, Bhat SB, Randall TC. Surgical outcomes of robotic-assisted surgical staging for endometrial cancer are equivalent to traditional laparoscopic staging at a minimally invasive surgical center. *Gynecol Oncol* 2010;117:224–228.
125. Brudie LA, Backes FJ, Ahmad S, et al. Analysis of disease recurrence and survival for women with uterine malignancies undergoing robotic surgery. *Gynecol Oncol* 2013;128:309–315.
126. Backes FJ, Brudie LA, Farrell MR, et al. Short- and long-term morbidity and outcomes after robotic surgery for comprehensive endometrial cancer staging. *Gynecol Oncol* 2012;125:546–551.
127. Fleming ND, Ramirez PT. Robotic surgery in gynecologic oncology. *Curr Opin Oncol* 2012;24:547–553.
128. Siesto G, Ornaghi S, Ieda N, Vitobello D. Robotic surgical staging for endometrial and cervical cancers in medically ill patients. *Gynecol Oncol* 2013;129:593–597.
129. van Dam P, Hauspy J, Verkinderen L, et al. Are costs of robot-assisted surgery warranted for gynecological procedures? *Obstet Gynecol Int* 2011;2011:973830.
130. Weinberg L, Rao S, Escobar PF. Robotic surgery in gynecology: an updated systematic review. *Obstet Gynecol Int* 2011;2011:852061.
131. Ramirez PT, Adams S, Boggess JF, et al. Robotic-assisted surgery in gynecologic oncology: a Society of Gynecologic Oncology consensus statement. Developed by the Society of Gynecologic Oncology's Clinical Practice Robotics Task Force. *Gynecol Oncol* 2012;124:180–184.
132. AAGL. Guidelines for privileging for robotic-assisted gynecologic laparoscopy. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:157–167.
133. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. Statement on Robotic Surgery by ACOG President James T. Breeden. 2013. Available at: <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/News-Releases/2013/Statement-on-Robotic-Surgery>. Accessed March 18, 2013.
134. Sinno AK, Fader AN. Robotic-assisted surgery in gynecologic oncology. *Fertil Steril* 2014;102:922–932.
135. Gala RB, Margulies R, Steinberg A, et al. Systematic review of robotic surgery in gynecology: robotic techniques compared with laparoscopy and laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:353–361.
136. SGO Position Statement: Morcellation. Society of Gynecologic Oncology; 2013. Available at: <https://www.sgo.org/newsroom/position-statements-2/morcellation/>. Accessed September 30, 2014.
137. Power Morcellation and Occult Malignancy in Gynecologic Surgery. The American College of Obstetrics and Gynecologists; 2014. Available at: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Power-Morcellation-and-Occult-Malignancy-in-Gynecologic-Surgery>. Accessed September 30, 2014.
138. U.S. Department of Health and Human Services. FDA discourages use of laparoscopic power morcellation for removal of uterus or uterine broids Food and Drug Administration; 2014. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm393689.htm>. Accessed September 30, 2014.
139. Bogani G, Cliby WA, Aletti GD. Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2015;137:167–172.
140. Wright JD, Buck AM, Shah M, et al. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:1214–1219.
141. Koskas M, Bendifallah S, Luton D, et al. Safety of uterine and/or ovarian preservation in young women with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma: a comparison of survival according to the extent of surgery. *Fertil Steril* 2012;98:1229–1235.
142. Lee TS, Lee JY, Kim JW, et al. Outcomes of ovarian preservation in a cohort of premenopausal women with early-stage endometrial cancer: A Korean Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013;131:289–293.
143. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004;231:372–378.
144. Akin O, Mironov S, Pandit-Taskar N, Hann LE. Imaging of uterine cancer. *Radiol Clin North Am* 2007;45:167–182.
145. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;125:477–482.
146. Baker J, Obermair A, Gebski V, Janda M. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012;125:263–270.
147. Gracia CR, Jeruss JS. Lives in the balance: women with cancer and the right to fertility care. *J Clin Oncol* 2013;31:668–669.
148. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007;25:2798–2803.
149. Hubbs JL, Saig RM, Abaid LN, et al. Systemic and local hormone therapy for endometrial hyperplasia and early adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 2013;121:1172–1180.
150. Trimble CL, Method M, Leitao M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol* 2012;120:1160–1175.
151. Mehaseb MK, Latimer JA. Controversies in the management of endometrial carcinoma: an update. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:676032.
152. Hahn HS, Yoon SG, Hong JS, et al. Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1068–1073.
153. Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer* 2013;49:868–874.
154. Park JY, Seong SJ, Kim TJ, et al. Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2013;121:136–142.
155. Boente MP, Yordan EL, Jr., McIntosh DG, et al. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1993;51:316–322.
156. Sartori E, Gadducci A, Landoni F, et al. Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:430–437.
157. Gadducci A, Cosio S, Genazzani AR. Old and new perspectives in the pharmacological treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: hormonal therapy, chemotherapy and molecularly targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;58:242–256.
158. Moutzios G, Pectasides D, Bourmakis E, et al. Developments in the systemic treatment of endometrial cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;79:278–292.
159. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:10–14.
160. Altman AD, Thompson J, Nelson G, et al. Use of aromatase inhibitors as first- and second-line medical therapy in patients with endometrial adenocarcinoma: a retrospective study. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:664–672.
161. Barker LC, Brand IR, Crawford SM. Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1105–1109.
162. Rose PG, Brunetto VL, VanLe L, et al. A phase II trial of anastrozole in advanced recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000;78:212–216.
163. Decruze SB, Green JA. Hormone

- therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:964–978.
164. Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT, et al. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium. *Gynecol Oncol* 1996;61:189–196.
165. Coon D, Beriwal S, Heron DE, et al. High-dose-rate Rotte “Y” applicator brachytherapy for definitive treatment of medically inoperable endometrial cancer: 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:779–783.
166. Niazi TM, Souhami L, Portelance L, et al. Long-term results of high-dose-rate brachytherapy in the primary treatment of medically inoperable stage I-II endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1108–1113.
167. Van der Steen-Banasik E, Christiaens M, Shash E, et al. Systemic review: radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. *Eur J Cancer* 2016;65:172–181.
168. Creutzberg CL, van Stiphout RG, Nout RA, et al. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:530–539.
169. Group SGOCECW, Burke WM, Orr J, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol* 2014;134:393–402.
170. Creutzberg CL, Nout RA. The role of radiotherapy in endometrial cancer: current evidence and trends. *Curr Oncol Rep* 2011;13:472–478.
171. Klopp A, Smith BD, Alektiar K, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:137–144.
172. Meyer LA, Bohlke K, Powell MA, et al. Postoperative radiation therapy for endometrial cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 2015;33:2908–2913.
173. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55–65.
174. Neubauer NL, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. The role of lymphadenectomy in the management of preoperative grade 1 endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009;112:511–516.
175. Gretz HFr, Economos K, Husain A, et al. The practice of surgical staging and its impact on adjuvant treatment recommendations in patients with stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;61:409–415.
176. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, et al. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2005;105:487–493.
177. Elshaiikh MA, Al-Wahab Z, Mahdi H, et al. Recurrence patterns and survival endpoints in women with stage II uterine endometrioid carcinoma: a multi-institution study. *Gynecol Oncol* 2015;136:235–239.
178. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet* 2000;355:1404–1411.
179. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56:419–427.
180. Blake P, Swart AM, Orton J, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:137–146.
181. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744–751.
182. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1234–1241.
183. Scholten AN, van Putten WLJ, Beerman H, et al. Postoperative radiotherapy for stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:834–838.
184. Hockel M, Dornhofer N. Treatment of early endometrial carcinoma: is less more? *Lancet* 2009;373:97–99.
185. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e631–638.
186. Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS, Barakat RR. Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:111–117.
187. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high- intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375:816–823.
188. Small W, Jr., Beriwal S, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. *Brachytherapy* 2012;11:58–67.
189. Onsrud M, Cvancarova M, Hellebust TP, et al. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3951–3956.
190. Nout RA, Putter H, Jurgeniems-Schulz IM, et al. Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data. *Eur J Cancer* 2012;48:1638–1648.
191. Roper B, Astner ST, Heydemann-Obradovic A, et al. Ten-year data on 138 patients with endometrial carcinoma and postoperative vaginal brachytherapy alone: no need for external-beam radiotherapy in low and intermediate risk patients. *Gynecol Oncol* 2007;107:541–548.
192. Nout RA, Putter H, Jurgeniems-Schulz IM, et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: rst results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3547–3556.
193. McCloskey SA, Tchabo NE, Malhotra HK, et al. Adjuvant vaginal brachytherapy alone for high risk localized endometrial cancer as defined by the three major randomized trials of adjuvant pelvic radiation. *Gynecol Oncol* 2010;116:404–407.
194. Dunn EF, Geye H, Platta CS, et al. Predictive factors of recurrence following adjuvant vaginal cuff brachytherapy alone for stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:494–498.
195. Randall ME, Filicci V, McMeekin DS, et al. A phase 3 trial of pelvic radiation therapy versus vaginal cuff brachytherapy followed by paclitaxel/ carboplatin chemotherapy in patients with high-risk, early-stage endometrial cancer: a Gynecology Oncology Group study [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017.
196. Chino JP, Jones E, Berchuck A, et al. The use of radiation modality and lymph node dissection on survival in early-stage endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1872–1879.
197. Lee CM, Szabo A, Shrieve DC, et al. Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial adenocarcinoma. *JAMA* 2006;295:389–397.
198. Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007;114:1313–1320.
199. Kong A, Johnson N, Cornes P, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
200. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1625–1634.
201. Eifel PJ. The role of adjuvant radiation therapy for stage I endometrial cancer: does meta-analysis reveal the answer? *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1615–1616.



# К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Пример указан ниже.**

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

**5.** К статье следует приложить рефераты на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме не должен превышать 200–250 слов. Обязательно указываются «ключевые слова» (от 3 до 8 слов) в порядке значимости, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Резюме является независимым от статьи источником информации. **Резюме к оригинальной статье должно быть структурированным: а) цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) заключение.** Все разделы в резюме должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

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

**6.** Требования к иллюстративному материалу:

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

- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
- 7.** Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.

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

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

**10.** Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.

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

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

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

**Статьи просим присылать по адресу:**

03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;  
e-mail: office@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 220-15-41, 220-15-43.

# ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

## 17-19 квітня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ  
(вул.Коперника, 17)

24

### МЕДИЧНА ВИСТАВКА



# «ГалMED»

#### ЗА ПІДТРИМКИ:

- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я ЛОДА

#### ОРГАНІЗАТОРИ НАУКОВИХ ЗАХОДІВ:

- Українська Асоціація лікарів фізичної і реабілітаційної медицини
- Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
- Українська асоціація медичного туризму
- Українське товариство ерготерапевтів
- Львівська обласна Асоціація фізичної терапії
- Українське лікарське товариство у Львові
- ЛДР Лікувально-Діагностичний Онкологічний центр
- Львівське обласне товариство неврологів
- Школа реабілітаційної медицини УКУ
- Товариство дитячих пульмонологів і алергологів при УЛТ
- Львівський державний університет фізичної культури

#### ТЕМАТИЧНІ РОЗДІЛИ:

- Лікувальне, діагностичне та реабілітаційне обладнання
- Лабораторна техніка та медицина
- Медичні прилади та інструменти
- Засоби реабілітації та товари для людей з обмеженими можливостями
- Медичний туризм
- Фармацевтичні препарати
- Сучасна клініка та послуги
- Засоби санітарії та дезінфекції
- Лікувальна косметика

#### В рамках виставки:

- IV спеціалізована експозиція «Реабілітація»
- IV спеціалізована експозиція «Медичний туризм»

#### ПАРТНЕР ФОРУМУ:



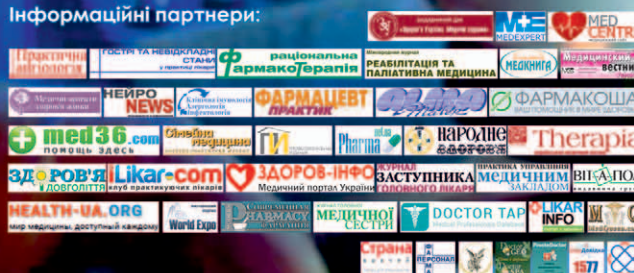
#### ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:



#### Генеральний інтернет-партнер:



#### Інформаційні партнери:



#### Наукові заходи Форуму:

- 17 квітня Науково-практична конференція «Сучасна онкологія в еру скринінгових програм»
- 17 квітня Конференція «Що необхідно знати головному лікарю в умовах реформи»
- 18 квітня Науково-практична конференція «Сучасні аспекти в комплексному підході до фізичної реабілітації»
- 18 квітня Семінар «Дитяча алергологія і пульмонологія в клінічних випадках»
- 19 квітня Науково-практична конференція «Актуальні питання неврології. Сучасні алгоритми діагностики та лікування»
- 19 квітня Практичний майстер-клас по новітнім технологіям в галузі реабілітації

#### ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

**Гал-ЕКСПО®**  
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО  
тел.: (032) 2971369, 2970628

[www.galexpo.com.ua/galmed](http://www.galexpo.com.ua/galmed)  
[www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/](http://www.facebook.com/Lviv.Medical.Forum/)



# Диклоберл®

diclofenac sodium



ВАШ  
ВИБІР®

93,9%\*

„Золотий” стандарт  
проти запальної терапії!



- Збалансований інгібітор ЦОГ<sup>2\*\*</sup>
- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама<sup>3</sup>
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом<sup>4</sup>
- Не впливає на метаболізм хряща<sup>5\*\*</sup>
- Можливість індивідуального підбору дози<sup>6</sup>
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок<sup>6</sup>
- В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує менший ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)<sup>7</sup>

\* інгібування простагландину E<sub>2</sub><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 АТХ M01A B05.

**Склад:**  
Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;  
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкції містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкції, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);  
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

**Показання.** Запальні і дегенеративні форми ревматизму; ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит, Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'язів тканино Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингитонзиліті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75), Ниркова та білярна колики, біль та набряк після травми і операції (Диклоберл® N 75).

**Протипоказання.** Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотеча або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих випадки встановленої виразки або кровотечі). Гостра печинкова виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.

Прокрит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).

**Спосіб застосування та дози.** Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг добу (Диклоберл® пігулки, супозиторії та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (таблетки, супозиторії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкції, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад, колики) добову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкції можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу супозиторії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу супозиторії не має перевищувати 200 мг/добу.

**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, незвичайні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, півкриваєт ексантема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та скарбівки, алергичний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння.

**За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

**Виробник** Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг, Берлін-Хемі АГ, Глінкер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

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

<sup>1</sup> Pavlka 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> 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>3</sup> Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Eur J Rheumatol* 1993 Oct;37(10): 1142.

<sup>4</sup> Dreiser RL, Le Parc JM, Velhoitai 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>5</sup> Blot L, Marcelis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.

<sup>6</sup> Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® 50 таблетки від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105).

<sup>7</sup> Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon 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 Asociacion Espanola de Gastroenterologia (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* 2006;55:1791-1798.

<sup>8</sup> A Van Hecken, JI Schwartz, M Depre, J De Lepeleere, A Dallob, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Amout, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and RJ De Schepper J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol.* 2000; 40: 1109

\*\* Дослідження "in-vitro".



BERLIN-CHEMIE  
MENARINI