

Здоровье женщины



ISSN 1992-5921

№4 (130) '2018

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ: ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)	9
ВАГИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ	19
СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПЕРТИРЕОЗ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ	34
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВЕКТОРЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ	83
СТРЕССОРНЫЕ РЕАКЦИИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ, ОПЕРИРОВАННЫХ НА ПРИДАТКАХ МАТКИ В ПЛАНОВОМ И УРГЕНТНОМ ПОРЯДКЕ	98
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЭНДОМЕТРИОЗА. ЧАСТЬ 1. ЭНДОМЕТРИОМА ЯИЧНИКА	102

ДОРАМИЦИН

16-членный макролид природного происхождения

СПИРАМИЦИН – препарат выбора в период беременности.¹

Дотепер не було виявлено ніяких тератогенних чи фетотоксичних ефектів при широкому застосуванні препарату вагітним жінкам¹



3 000 000 МО
spiramycin

Антибактеріальна, протизапальна та імунomodulatory дія^{1,2}
Лікування інфекцій у вагітних¹

¹ Інструкція. ² Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. УДК 616. 2007 год. (<http://www.antibiotic.ru/books/macrolid/mcd11.shtml>)

ДОРАМИЦИН. Склад: діюча речовина: spiramycin; 1 таблетка – 3 000 000 МО. **Показання.** Лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до спіраміцину: підтверджений тонзиллофарингіт; гострий синусит; суперінфекція при гострому бронхіті; негоспітальна пневмонія; інфекції шкіри з доброякісним перебігом; інфекції ротової порожнини; нетонкококові генітальні інфекції; токсоплазмоз у вагітних жінок. **Протипоказання.** Дораміцин протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до спіраміцину або однієї з допоміжних речовин препарату пацієнтам, які належать до групи ризику подовження QT-інтервалу. В комбінації з лікарськими засобами, які викликають шлуночкову тахікардію типу «пірует». **Побічні реакції.** Диспепсія, зокрема біль у шлунок, нудота, блювання, діарея. Висипання, кропив'янка. Транзиторна парестезія, головний біль, запаморочення, загальна слабкість. Подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, шлуночкова тахікардія. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** АБДІ ІБРАХІМ Ілач Санай ве Тіджарет А.Ш., Туреччина; УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ МОЗ України №77 від 09.02.2016 р. РП №ІА/14899/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



УРОФОСЦИН®

лікування циститу
за **1** прийом*



- Виражена бактерицидна та антиадгезивна дія (щодо найчастіших збудників гострого циститу)¹
- Забезпечує до 99% ерадикації *E. coli* (основного збудника ГНЦ)^{1,2}
- Висока клінічна ефективність: 1 прийом – 48 годин терапевтичної концентрації¹



Склад: діюча речовина: fosfomicin; 1 пакет-саше містить фосфоміцину треметамолу 5,631 г, що еквівалентно 3 г фосфоміцину; допоміжні речовини: ароматизатор апельсиновий, ароматизатор мандариновий, сахарин, сахароза. **Показання.** Лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів, спричинених чутливими до фосфоміцину мікроорганізмами, у чоловіків, у дівчат віком від 12 років та жінок. Профілактика під час діагностичних процедур та хірургічних втручань у дорослих пацієнтів. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату, тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 10 мл/хв.), дитячий вік до 12 років, проходження гемодіалізу. **Побічні реакції.** До найчастіших побічних реакцій при одноразовому прийомі фосфоміцину треметамолу належать порушення роботи ШКТ, в основному діарея. Ці явища найчастіше нетривалі і проходять самостійно. Також до частих побічних реакцій відносяться: вульвовагініт, головний біль, запаморочення, нудота, розлади травлення. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПАТ «Київмедпрепарат» (Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).

* Звичайно разова доза для дорослих, у т.ч. пацієнтів літнього віку (вік до 75 років), у гострій фазі захворювання становить 3 г (1 пакет) одноразово. Режим дозування встановлюється індивідуально.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Урофосцин®, гранули для орального розчину.

2. Палагин И. С. Современные аспекты выбора антимикробных препаратов при острых неосложненных циститах // КЛИНИЧЕСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ И АНТИМИКРОБНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ. – 2009. – Т. 11. – №. 4. – С. 327-334.

Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Урофосцин®, гранули для орального розчину. Реєстраційне посвідчення: UA/15454/01/01 від 03.10.2016 до 03.10.2021. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 07.06.2018 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

Діклосоєйф®

СУПОЗИТОРІЇ РЕКТАЛЬНІ

**ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ
БОЛЮ ТА ЗАПАЛЕННЯ**

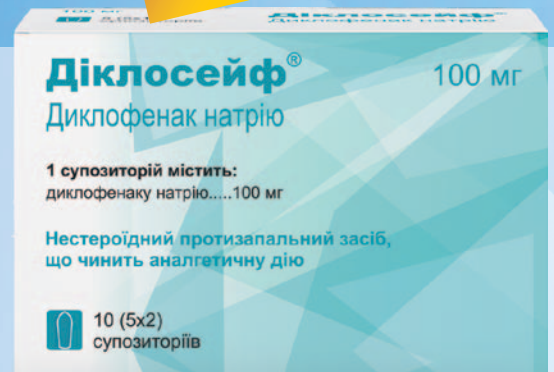


НОВИНКА!

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), РІІКО 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.



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 4 (130)/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

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 № 5 от 16.05.2018 г.

Подписано к печати 14.06.2018 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. Щербина
А. М. Юзько
С. Н. Янюта
Н. Е. Яроцкий

HEALTH OF WOMAN 4 (130)/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

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 №5 from 16.05.2018.

Passed for printing 14.06.2018

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

СОДЕРЖАНИЕ 4 (130)/2018

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Передчасні пологи (Клінічна лекція)

І.Б. Венцківська, В.В. Біла, О.С. Загородня.....9

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Менеджмент дефіциту вітаміну D у пацієнок з дисгормональними поєднаними проліферативними захворюваннями репродуктивних органів

С.О.Шурпяк14

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Вагинальные инфекции: клиническое значение и лечение

В.И. Кисина.....19

Особливості тактики ведення пацієнок з ектопією шийки матки на тлі аеробного вагініту

Ю.Ю. Мазур, В.І. Пирогова23

Регіональна центильна таблиця маси тіла новонародженого для м. Києва та Київської області

В.В. Біла, В.О. Голяновський, В.М. Муравйов.....30

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Субклинический гипертиреоз: диагностические критерии и принципы лечения (Обзор руководства европейской тиреоидной ассоциации 2015 года «Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism»)

В.В. Галицкая.....34

АКУШЕРСТВО

Особливості перебігу вагітності у жінок різного віку

В.В. Маркевич39

Особливості прокоагулянтної ланки системи гемостазу та перебігу вагітності і пологів у ВІЛ-інфікованих жінок

С.Є. Савченко, Т.В. Коломійченко, О.І. Гервазюк43

Особенности течения беременности и родов у женщин, инвазированных лямблиями

Гасымова Гюнель Малик гызы,
Багирова Хиджран Фиридун кызы.....48

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*



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, абортотом;
- перед і після діатермокоагуляції шийки матки;
- перед пологами.



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

* Інструкція для медичного застосування препарату "Поліжинакс" та "Поліжинакс Вірго".
Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.
Характеристики препарату дивіться на стор. 19

Тотема®

залізо, мідь, марганець

ФРАНЦУЗЬКА ЯКІСТЬ –
ЗАЛІЗНИЙ РЕЗУЛЬТАТ!



- Швидка гематологічна відповідь¹
- Органічні солі заліза, міді та марганцю²
- Можливе застосування під час вагітності²
- Дозволено дітям з 1-го місяця²
- Відповідає рекомендаціям ВООЗ³



¹ С.В. Семочин Клиническая эффективность применения препарата Тотема в лечении железодефицитной анемии у взрослых: гематологический ответ и улучшение качества жизни «Земский врач»; № 1; 2012; стр. 37-42.
² Інструкція для медичного застосування.
³ WHO Model List of Essential Medicines 18th list (April 2013) (Final Amendments – October 2013).



Представництво «Лабораторія Іннотек Інтернасьйональ» в Україні: 01001, Київ, вул. М.Житомирська, 6, тел. (044) 278 06 38, innotech@innotech.com.ua
Склад лікарського засобу: 1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг.
Показання для застосування. Залізодефіцитна анемія. Профілактичне лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народжені жінками з дефіцитом заліза. Якщо раціон харчування не містить достатньої кількості заліза. **Протипоказання.** Надлишок заліза в організмі. Регулярні гемотрансфузії. Одночасне застосування парентеральних форм заліза. Кишкова непрохідність. Залізорефрактерна анемія. Анемія, пов'язана з недостатністю медулярного кровотворення. Печінкова недостатність. Шляхова недостатність. Складкова непереносимість фруктози. **Побічні ефекти.** З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, печія, запор, діарея. Можливе тимчасове забарвлення випорожнення у чорний колір, що не має клінічного значення та ніяких наслідків для здоров'я. Можлива тимчасова зміна кольору зубної емалі, яка не має ніяких наслідків для здоров'я і зникає після закінчення лікування. Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довго у ротовій порожнині. Можливі алергічні реакції (свербіж, висипання, кропив'янка, анафілактична реакція); біль у животі, блювання.
Спосіб застосування та дози. Вміст ампули слід розчинити у простій чи підсопудженій воді або в будь-якому іншому напої, крім чаю, кави, молока та напоїв, що містять алкоголь. Лікування залізодефіцитної анемії: дорослим призначають по 100-200 мг заліза на добу, тобто 2-4 ампули препарату; дітям віком від 1 місяця, препарат призначають із розрахунку 5-10 мг заліза на 1 кг маси тіла на добу. Для лікування залізодефіциту застосовують вдвічі меншу дозу препарату ніж для лікування анемії. Профілактика анемії та залізодефіциту: для профілактики анемії в період вагітності препарат призначають вагітним із розрахунку по 50 мг елементарного заліза (1 ампула) на день протягом другого та третього триместрів вагітності, або починаючи з 4-го місяця вагітності. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Реєстраційне посвідчення №UA/7854/01/01 Наказ МОЗ № 752 від 23.08.2013

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

СОДЕРЖАНИЕ 4 (130)/2018

ГИНЕКОЛОГИЯ

Использование растительных дофаминомиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская, В.В. Диль, А.М. Гринева	52
Ефективність транексамової кислоти під час терапії кровотечі у I триместрі вагітності Т.Г. Романенко, О.М. Суліменко	59
Вплив органозберігальних операцій на органах малого таза на стан оваріального резерву А.В. Бойко	63
Альтернатива гормональным и нестероидным противовоспалительным средствам в лечении вторичной дисменореи, обусловленной аденомиозом В.В. Каминский, Е.В. Прокопович.....	66
Проліферативні процеси ендометрія у жінок у постменопаузі: оптимізація діагностики, лікування та реабілітації О.Ю. Мініна	71
Вплив різних варіантів оперативного лікування апоплексії яєчника на стан оваріального резерву О.М. Іщак	75
Прогнозування виникнення клімактеричного синдрому тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом у період менопаузи Н.Ф. Захаренко, Т.Ф. Татарчук, Н.В. Коваленко, І.М. Ретунська	78
Терапевтичні вектори лікування ендометріодних кіст яєчників О.С. Шаповал	83

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Оптимізація прегравідарної підготовки ендометрія перед наступним циклом лікування методами допоміжних репродуктивних технологій у пацієнок з трубно-перитонеальною безплідністю шляхом застосування процедури ін'єкційного скретчингу Л.В. Суслікова, А.В. Сербенюк	87
Клінічне значення хронічного ендометриту у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників у програмі екстракорпорального запліднення Г.В. Стрелко, В.В. Уланова	92
Стресорна реакція у жінок з безплідністю, оперованих на придатках матки у плановому та ургентному порядку А.Є. Дубчак, О.В. Мілевський, Н.М. Обейд.....	98

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Рекомендации по хирургическому лечению эндометриоза. Часть 1. Эндометриома яичника Рабочие группы ESGE, ESHRE и WES, Ertan Saridogan, Christian M. Becker, Anis Feki, Grigoris F. Grimbizis, Lone Hummelshoj, Joerg Keckstein, Michelle Nisolle, Vasilios Tanos, Uwe A. Ulrich, Nathalie Vermeulen, и Rudy Leon De Wilde	102
Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine	106
Миомэктомия у бессимптомных пациентов для улучшения фертильности и/или снижения частоты выкидышей: рекомендации Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины Американское общество репродуктивной медицины, Бирмингем, Алабама.....	114



Bionorica®

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®

- нормалізує менструальний цикл¹
- відновлює гормональну рівновагу²
- не містить гормонів³



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'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та коштики.

- 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 пацієнтів¹⁻³
- потенціювання протизапальної терапії⁴



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 мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. 3 - Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Современ. 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, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

TABLE OF CONTENTS №4 (130)/2018

DISTANCE LEARNING

Premature birth (Clinical lecture) I.B. Ventskovskaya, V.V. Bila, O.S. Countryside	9
---	---

TOPICAL ISSUES

Management of vitamin D deficiency in patients with dyshormonal combined proliferative diseases of the reproductive organs S.O. Shurpyak	14
---	----

FOR PRACTICING PHYSICIANS

Vaginal infections: clinical significance and treatment V.I. Kisina	19
Features of treatment tactics in patients with cervical ectopy complicated by aerobic vaginitis Yu.Yu. Mazur, V.I. Pyrohova	23
The regional centile table of the newborn's body weight for the city of Kiev and the Kiev region V.V. Bila, V.O. Golyanovsky, V.M. Muravyov	30

LABORATORY TESTS

Subclinical hyperthyroidism: diagnostic criteria and principles of treatment (Review of European Thyroid Association guidelines «Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism», 2015) V.V. Galitskaya	34
--	----

OBSTETRICS

Features of course of pregnancy at women of various age V.V. Markevich	39
Features of the hemostasis procoagulation link, pregnancy outcomes and parturition in HIV-infected women S.E. Savchenko, T.V. Kolomyichenko, O.I. Gervazyuk	43
Peculiarities of the pregnancy and pregnancy of women involved by lamblies Gasymova Gunel Malik gizi, Bagirova Hijran Firidun gizi	48

GYNECOLOGY

Use of herbal dopamine mimetics in adolescents and young women with menstrual irregularities I.V. Kuznetsova, Yu.B. Uspenskaya, V.V. Dil, A.M. Grineva	52
Effectiveness of tranexamic acid in the therapy of bleeding in the first trimester of pregnancy T.G. Romanenko, O.M. Sulimenko	59

Influence of organ-preserving operations on organs of small basin on condition of ovariale reserve A.V. Bojko	63
Alternative to hormonal and nonsteroid anti-inflammator means in the treatment of secondary dismarophone defined by adenomiosis V.V. Kaminskiy, E.V. Prokopovych	66
Proliferative processes an endometrium at women in post- menopause: optimization of diagnostics, treatment and rehabilitation O.Yu. Minina	71
Influence of various options of expeditious treatment of apoplexy of ovary on condition of ovariale reserve O.M. Ishchak	75
Clinical and social characteristics of women with climacteric syndrome associated with endometriosis N.F. Zaharenko, T.F. Tatarchuk, N.V. Kovalenko, I.M. Rretunskaya	78
Therapeutic vectors of treatment of ovarian endometriomas O.S. Shapoval	83

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

Optimization of preaval preparation of endometry before the treatment art methods in patients with tubal-periotional infertility by application of the injection-screetching procedure L.V. Suslikova, A.V. Serbenyuk	87
Clinical significance of chronic endometritis in poor responder's patients underg art programs G.V. Strelko, V.V. Ulanova	92
Stress reactions in women with infertility, operated on the uterine appendages in a planned and urgent order A.E. Dubchak, O.V. Milevskiy, N.M. Obeid	101

INTERNATIONAL PROTOCOLS

Recommendations for the surgical treatment of endometriosis—part 1: ovarian endometrioma Working group of ESGE, ESHRE, and WES, Ertan Saridogan, Christian M. Becker, Anis Feki, Grigoris F. Grimbizis, Lone Hummelshoj, Joerg Keckstein, Michelle Nisolle, Vasilios Tanos, Uwe A. Ulrich, Nathalie Vermeulen, and Rudy Leon De Wilde	102
Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine	106

Передчасні пологи (Клінічна лекція)

І.Б. Венцківська¹, В.В. Біла², О.С. Загородня¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

²Перинатальний центр м. Києва

У статті наведено сучасні погляди на патогенез передчасних пологів, їхню актуальність та класифікацію. З позицій доразової медицини розглянуто методи профілактики. Представлено порівняння основних токолітиків, їхні переваги та недоліки.

Ключові слова: передчасні пологи, перинатальна та дитяча смертність, токоліз, магію сульфат, гестаційний вік.

Передчасні пологи (ПП) – пологи, що відбуваються в гестаційний термін від 22 тиж до 36 тиж + 6 дб. Для визначення ПП, так само, як і перенесеної вагітності, важливе значення має точність обчислення передбачуваної дати пологів. Так, проведене серед мешканок одного із північних штатів США дослідження встановило, що тривалість вагітності, яка обчислена від першого дня останньої менструації, є в середньому на 2,8 доби довшою, ніж за даними першого ультразвукового дослідження [20]. Частота ПП у світі коливається у межах 8–12% залежно від соціально-економічного рівня розвитку держави. Зокрема, у США частота ПП стійко утримується на рівні 12%, зазнавши незначного підвищення протягом останньої декади ХХ сторіччя [9]. Причиною такого зростання, властивого усьому світу, включаючи Україну, є розширення діагностичних можливостей виявлення порушеного стану плода, що стає показанням до ятрогенного передчасного розродження.

Частота ПП в Україні, за даними Центру медичної статистики за 2014 рік, коливається у межах 3,5–4,5%. Вона значно відрізняється залежно від рівня закладу акушерської допомоги – у спеціалізованому на веденні ПП Перинатальному центрі м. Києва кожні 10-і пологи відбуваються до настання гестаційного терміну 37 тиж.

Актуальність проблеми ПП зумовлена щонайменше двома чинниками. По-перше, це значна частка недоношеності у структурі перинатальної та дитячої смертності: 70% всіх випадків неонатальної смертності та 36% – дитячої смертності відбуваються у недоношених новонароджених. Цей чинник поступово втрачає своє значення, адже успіхи сучасної неонатології дозволили підвищити показники виживання недоношених до 80–90%.

Другий чинник полягає у високій медичній, соціальній та економічній вартості виходжування недоношених новонароджених. У США витрати на лікування асоційованих з недоношеністю хвороб сягають 26,2 млрд доларів [10]. В Україні такі підрахунки наразі відсутні, проте витрати не є меншими. «Проблема, пов'язана з успіхом» – саме так описав майбутнє екстремально недоношених 2014 року тогочасний президент Міжнародної Федерації акушерів-гінекологів Сабаратнам Арулкумаран, маючи на увазі розлади розвитку усіх органів та систем, які очікують на дітей, що народилися з масою тіла менше 1000 г та вижили завдяки сучасним неонатальним технологіям.

Якщо додати до цього медичні наслідки завчасного переривання вагітності для матері (інфікування та травма матки та пологових шляхів, відсутність повноцінної лактації) та психологічні проблеми, що їх переживає вся родина, то стає зрозумілим активний інтерес наукової спільноти до питань патогенезу, прогнозування та попередження ПП.

Сучасна класифікація ПП ґрунтується на гестаційному терміні, при цьому в основу покладено саме прогноз для новонародженого:

- 22–27 тиж та 6 дб – занадто ранні передчасні пологи. На щастя, не більше 5–7% всіх ПП відбуваються в цей гестаційний термін, але витрати на виходжування екстремально недоношених новонароджених з масою тіла менше 1000 г сягають 80% від усього бюджету лікування недоношених. Виживання таких дітей коливається у межах 60–70%, причиною смерті є значна морфофункціональна незрілість;
- 28–33 тиж та 6 дб – ранні передчасні пологи, частка яких коливається у межах 30–40%. У разі відсутності вад розвитку та внутрішньоутробного інфікування виживання таких дітей сягає 100%, проте вони вимагають тривалого лікування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених;
- 34–36 тиж та 6 дб – передчасні пологи. Від 50 до 60% всіх ПП відбуваються у цей гестаційний термін, прогноз для дитини є сприятливим, більша частина новонароджених може перебувати на сумісному перебуванні з батьками, вимагаючи контролю функціонування органів та систем [14].

Тридцять відсотків всіх ПП є результатом передчасного розриву плодових оболонок за недоношеної вагітності, близько 10% – є результатом ятрогенного завчасного розродження за показаннями з боку матері (тяжка преeklampsія) або плода (дистрес, імунна або неімунна водянка) [7]. Більше половини ПП розпочинаються спонтанно на тлі цілого плодового міхура, що дає можливість попередити їх шляхом пригнічення скоротливої активності матки.

Сучасні погляди на патогенез передчасної пологової діяльності провідними чинниками розглядають інфекційний процес та вроджені і набуті тромбофілічні стани. Запальна реакція може реалізовуватись як передчасним розривом плодових оболонок внаслідок інфікування нижнього полюсу плідного яйця, так і мати системний характер. Яскравою ілюстрацією ролі інфекційного чинника є доведене зростання ризику ПП у жінок, що протягом вагітності хворіли на бактеріальний вагіноз [15]. Зростання ризику виявилось настільки значущим, що було запропоновано проводити скринінг всіх вагітних на наявність бактеріального вагінозу та рутинне лікування навіть за відсутності клінічних скарг. Проте впровадження такої тактики не привело ні до зниження частоти передчасних пологів, ні до покращання перинатальних наслідків. Ґрунтуючись на виявленні проявів хоріоамніоніту у більшості послідах після ПП, а також на підставі описаної раніше моделі активації скоротливої активності матки під впливом цитокінового каскаду, F. Fing та V. Flenady (2012) провели мета-аналіз досліджень, присвячених ефективності застосування антибіотиків у жінок з ризиком ПП. 2012 році у систематичному огляді A. Subramaniam та співавтори повністю заперечили таку ефективність, підкресливши, що рутинне призначення антибактеріальних препаратів вагітним з переїмами на тлі цілого плодового міхура не зменшує ризику ПП та не попереджає неонатальних ускладнень.

Питанню тромбофілічних станів на рубежі 2000-х років було присвячено дуже багато досліджень. У них було ретельно вивчено частоту носійства антифосфоліпідних антитіл в

походженні передчасної пологової діяльності. Крім того, поява інформації про генетично зумовлені тромбофілії створила видимість можливості прогнозування ПП та профілактики шляхом призначення препаратів антикоагулянтної дії [1]. Натомість очікуваного ефекту – популяційного зменшення частоти ПП – досягнуто не було, хоча це не заперечує доцільності обстеження пацієнток з втратами вагітності та іншими проявами тромбофілічних станів (пізній гестоз, плацентарна дисфункція, мертвонародження морфологічно нормального плода) не лише на циркулюючі антифосфоліпідних антитіл, але і щодо найбільш поширених видів вроджених тромбофілій – мутація Leiden, мутації протромбіну G20210A, дефіциту протеїну С та S, дефіциту антитромбіну III.

Недостатність прогестерону розглядають як причину ПП з часу винайдення чистої молекули гормону та розкриття його біологічних функцій. Якщо на ранніх термінах вагітності прогестерон відповідає за створення та підтримання умов для імплантації плідного яйця, то за його зростання гормон набуває інших функцій. Зокрема, мова йде про попередження апоптозу клітин плодових оболонок [12] та підтримання домінування біологічно активних речовин протизапальної спрямованості як у системному кровоотоці, так і локально у шийці матки. Попри численні дослідження, що вивчали патогенез передчасного переривання вагітності при абсолютному або відносному дефіциті прогестерону, рутинне призначення екзогенних його форм не привело до популяційного зниження частоти ПП. Високий рівень доказовості мають дослідження R. Romero та співавторів (2012), які встановили значний ефект попередження ПП у жінок з безсимптомно короткою шийкою матки, що було визначено методом трансцервікальної ультрасонографії у 18–20 тиж вагітності. Вагінальне призначення прогестерону у добовій дозі від 200 до 400 мг вагітним без симптомів загрози ПП та з короткою шийкою матки дозволяє на 42% знизити частоту ПП до 35 гестаційних тижнів, на 19% – до 34 тиж, на 16,5% – до 30 тиж та на 16,2% – до 28 тиж [17]. Подібного ефекту очікували від призначення екзогенного прогестерону вагітним з ПП в анамнезі, але останні мета-аналізи [16] не підтверджують такого істотного зниження частоти ПП, так само, як і значного покращання перинатальних наслідків. Відсутні також доказові дані стосовно ефективності призначення екзогенного прогестерону пацієнткам з багатоплідною вагітністю та короткою шийкою матки. Такі дослідження важко стандартизувати, адже ефективність лікування залежить від хоріальності багатоплідної вагітності, від застосування технології *in vitro* для настання даної вагітності. В окремих публікаціях авторитетні дослідники (R. Romero, 2012; V. Sierra, 2012) стверджують про зниження частоти ПП при багатоплідній вагітності на третину за рахунок застосування вагінальних форм екзогенного прогестерону. Отже, можна очікувати на появу систематичних оглядів з цього питання.

Питання попередження ПП неможливо завершити без накладання циркулярного шва на шийку матки. Z. Alfırevic та співавтори у 2017 році опублікували результати мета-аналізу, який охопив 15 досліджень та 3490 жінок. Вони засвідчили, що накладання циркулярного шва на шийку матки (з причини істміко-цервікальної недостатності або ПП в анамнезі) дозволяє ефективно попередити ПП та зменшити показник перинатальної летальності.

Провідним клінічним симптомом ПП, що загрожують або розпочинаються, є регулярні скорочення матки. Такі прояви є властивими багатьом вагітним та не є загрозовою ознакою, якщо не супроводжуються структурними змінами шийки матки, насамперед – вкороченням. Спостереження за перебігом вагітності 763 пацієнток, які відмінили плановий візит до лікаря через подібні скарги, засвідчило, що лише у 18% із них пологи відбулись до настання гестаційного віку 37 тиж,

а протягом найближчих 2 тиж від часу початку скарг – лише у 3% [17]. У таких ситуаціях не встановлено ефективності призначення токолітиків, домашнього моніторингу маткових скорочень, накладання циркулярного шва на шийку матки.

Натомість регулярні скорочення матки, які супроводжуються вкороченням шийки матки та розкриттям каналу шийки матки, вимагають призначення токолітиків. Зафіксовано, що у 30% вагітних, госпіталізованих з приводу передчасної пологової діяльності, симптоми зникають спонтанно та без лікування, а у 50% таких вагітних відбуваються своєчасні пологи. Токолітики покликані заблокувати передчасну пологову діяльність на 48 год – час, необхідний для завершення повного курсу профілактики дихальних розладів. Ураховуючи потенційний ризик від призначення препаратів, їх застосування обмежують гестаційним віком 34 тиж, оскільки ризики для новонародженого у цей термін менші, ніж у разі токолізу. Крім того, токоліз є протипоказаним при незадовільному стані плода, несумісних з життям аномаліях, тяжких формах преєклампсії, материнській кровотечі з нестабільною гемодинамікою та проявах хоріоамніоніту.

Актуальним є питання вибору препарату для токолізу. Бюлетень Американського коледжу акушерства та гінекології у 2003 році склав перелік препаратів, які можна призначати для пригнічення пологової діяльності [4]. Він включав магній сульфат, інгібітори синтезу простагландинів, аденоміметики, блокатори кальцієвих каналів, антагоністи рецепторів окситоцину та нітриту. Специфічний механізм дії кожного препарату з цього переліку, властиві йому протипоказання та побічні ефекти роблять неможливим існування ідеального та універсального засобу для токолізу. Технологія стандартного мета-аналізу передбачає порівняння ефективності двох препаратів або ефективності одного препарату та плацебо. При цьому слід враховувати не лише час пролонгування вагітності, але і перинатальні та можливі шкідливі наслідки для матері і економічну вартість.

У Британському медичному журналі у 2012 році D. Naas оприлюднив результати мережевого мета-аналізу, що включав дослідження, присвячені ефективності токолітиків. Для першого критерію ефективності – пролонгування вагітності на 48 год – всі препарати засвідчили високу ефективність, за виключенням нітритів, проте найбільш ефективними були інгібітори синтезу простагландинів. Щодо попередження ранньої неонатальної смертності та респіраторного дистрес-синдрому найбільш ефективними стали блокатори кальцієвих каналів. Натомість з позицій відсутності побічних ефектів найкращим препаратом було плацебо, йому поступаються інгібітори синтезу простагландинів. При цьому необхідно зазначити, що особливості перебігу занадто ранніх передчасних пологів вимагають розроблення специфічних препаратів для токолізу, проте широкомасштабні дослідження з цього приводу наразі відсутні [2].

Синдром дихальних розладів (СДР) плода, респіраторний дистрес-синдром, хвороба гіалінових мембран – гостре порушення функції дихання, що виникає переважно у недоношених дітей та спричинене незрілістю альвеолярної тканини, а саме – дефіцитом сурфактанту.

Частота СДР залежить від гестаційного терміну – в екстремально недоношених дітей з терміном гестації 22–27 тиж вона сягає 65–70%, у дітей з гестаційним терміном 28–33 тиж – 25–30%, після 34 тиж гестації – 5%.

В 1% випадків прояви СДР спостерігають у доношених новонароджених.

СДР є головним проявом недоношеності новонароджених, у лікуванні його застосовують різні режими штучної вентиляції легень, введення екзогенного сурфактанту.

Одним із найважливіших досягнень акушерства XX сторіччя стала доведена на підставі великої кількості досліджень

ефективність стимуляції внутрішньоутробного синтезу сурфактанту шляхом внутрішньом'язового введення препаратів кортикостероїдних гормонів.

Проведення курсу профілактики СДР є рекомендованим у термінах вагітності 24–34 тиж включно. Дискутабельним є питання призначення повторних курсів профілактики СДР плода. Попри дані про зростання ризику порушення психомоторного розвитку, мета-аналізом Кокрейнівської бібліотеки зареєстровано позитивний вплив повторення курсу кортикостероїдних гормонів щотижня стосовно частоти внутрішньошлункових крововиливів та некротичного ентевроколіту [3], додаткового впливу на розвиток респіраторних розладів не виявлено.

Традиційно магнію сульфат належав до найбільш поширених токолітичних засобів, що його широко використовували для лікування хибних перейм, особливо на тлі стресогенної ситуації, враховуючи седативну дію препарату. Проте проведений у рамках Кокрейнівської бібліотеки мета-аналіз засвідчив, що застосування магнію сульфату з метою токолі-

зу не лише не має вірогідної ефективності, але й втричі підвищує перинатальну смертність. Уперше нейропротективну дію магнію сульфату стосовно внутрішньоутробного плода ґрунтовно описали D.J. Rouse та співавтори (2008). У їхньому дослідженні встановлено, що призначення вагітним із ПП до 28 гестаційних тижнів магнію сульфату не вплинуло на рівень неонатальної смертності, проте істотно знизило частоту дитячого церебрального паралічу у тих екстремально недоношених новонароджених, які вижили. Doyle (2009), провівши мета-аналіз застосування магнію сульфату саме з метою нейропротекції, заявляє про зниження на 32% відносного ризику церебрального паралічу – з абсолютних значень 5,0% до 3,2%. Експертна думка Американської колегії акушерів-гінекологів рекомендує призначення магнію сульфату з метою нейропротекції плода з гестаційним віком менше 32 тиж.

Отже, питання ПП вимагає численних рішень на всіх рівнях – від прогнозування, виділення жінок високого ризику до вибору оптимальної тактики розродження та захисту плода під час пологів.

Преждевременные роды (Клиническая лекция)

И.Б. Венцковская, В.В. Била, А.С. Загородняя

В статье приведены современные взгляды на патогенез преждевременных родов, их актуальность и классификацию. С позиций доказательной медицины рассмотрены методы профилактики. Представлено сравнение основных токолитиков, их преимущества и недостатки.

Ключевые слова: преждевременные роды, перинатальная и детская смертность, токолиз, магния сульфат, гестационный возраст.

Premature birth (Clinical lecture)

I.B. Ventskovskaya, V.V. Bila, O.S. Countryside

The article presents modern views on the pathogenesis of preterm labor, their relevance and classification. From the perspective of evidence-based medicine methods of prevention are considered. A comparison of the main tocolytic agents, their advantages and disadvantages is presented.

Key words: premature birth, perinatal and infantile mortality, tocolysis, magnesium sulfate, gestational age.

Сведения об авторах

Венцковская Ирина Борисовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Била Виктория Владимировна – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Загородняя Александра Сергеевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 687-32-68

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцковский Б.М. Полиморфизм генов фолатного обмена как причина преждевременных родов /Б.М. Венцковский, С.Ст. Леуш, А.С. Загородняя // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 4 (40). – С. 8–15.
2. Загородняя О.С. Токолітики для попередження передчасних пологів /О. Загородняя// 3 турботою про жінку. – 2018. – № 1 (85). – С. 48–49.
3. Передчасні пологи – патогенез, прогнозування та профілактика. Методичні рекомендації /Венцківська І.Б., Біла В.В., Подольський В.В., Загородня О.С. – Київ, 2016. – 30 с.
4. ACOG practice bulletin. Management of preterm labor. No 43, May 2003. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1039-47.
5. Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy/Z. Alfirevic, T. Stampalija, N. Medley // Editorial Group: Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. – 6 June 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD008991.pub3
6. Crowther C. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour/C. Crowther, J. Hiller, L. Doyle//Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2002. – Issue 4. Art. No.: CD001060.
7. Goldenberg R. Epidemiology and causes of preterm birth /R. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams, R. Romero//The Lancet. – 2008. – Vol. 371, No. 9606. – P. 75–84.
8. Haas D. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis/D. Haas, D. Caldwell, J. Kirkpatrick, N. Welton// BMJ – 2012. – N 345. – e6226, doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e6226>
9. Hamilton B. Births: preliminary data for 2009./B. Hamilton, J. Martin, S. Ventura// Natl Vital Stat Rep. – 2010. – N. 59(3). – P. 1–19. http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59_03.pdf
10. Institute of Medicine. Preterm birth: causes, consequences, and prevention. Washington, DC: National Academies Press; 2007.
11. King F. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes/F. King, V. Fenady// Cochrane Database of Systematic Reviews, no. 4, Article ID CD000246, 2002.
12. Kumar D. Progesterone inhibits in vitro fetal membrane weakening/D. Kumar, E. Springel, A. Moore// Am J Obstet Gynecol. – 2015. – V. 213. – P. 520.e1.
13. Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. Committee Opinion No. 455. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2010; 115:669–71.
14. Martin J. Births: final data for 2007/J. Martin, B.E. Hamilton, P.D. Sutton et al.// National Vital Statistics Reports. – 2010. – Vol. 58, No. 24. – P. 1–88.
15. Nygren P. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force /P. Nygren, R. Fu, M. Freeman, C. Bougatsos, M. Klebanoff, J. Guise//. *Ann Intern Med.* – 2008. – N148(3). – P. 220–33.
16. O'Brien J. Prevention of preterm birth with vaginal progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: a critical examination of efficacy and safety/J. O'Brien, D. Lewis//*Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – V. 214. – P. 45.
17. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor//Obstetrics & Gynecology; October 2016. – Volume 128. – Issue 4. – P. e155–e164. doi: 10.1097/AOG.0000000000001711
18. Romero R. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data/R. Romero, K. Nicolaides, A. Conde-Agudelo et al.//*Am J Obstet Gynecol.* – 2012. – N206(2). – e. 1–9.
19. Rouse D. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy/D. Rouse, D. Hirtz, E. Thom // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 28, N359(9). – P. 895–905.
20. Savitz D. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination/D. Savitz, J. Terry, N. Dole, J. Thorp, A. Siega-Riz, A. Herring//*Am J Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 187 N6. – P. 1660–6.
21. Subramaniam A. Antimicrobials for Preterm Birth Prevention: An Overview/A. Subramaniam, A. Abramovici, W. Andrews, A. Tita// *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* – 2012 – V. 45. – P. 78–90. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/157159>

Статья поступила в редакцию 28.05.2018

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

1. В основу класифікації передчасних пологів покладено:

- Гестаційний вік
- Маса тіла новонародженого
- Рання неонатальна смертність
- Дихальні розлади у новонародженого.

2. Який відсоток передчасних пологів розпочинається на тлі цілого плодового міхура?

- 20–30%
- 30–40%
- 40–50%
- 50–60%.

3. Що з переліченого є показанням до ятрогенного передчасного розродження?

- Тяжкі форми пізнього гестозу
- Затримка розвитку плода з нормальними показниками доплерометрії
- Монохоріальна біамніотична двійня
- Дистрес плода.

4. Який ефект має рутинне призначення препаратів антибактеріальної дії під час вагітності?

- Знижує частоту передчасних пологів
- Не впливає на частоту передчасних пологів
- Зменшує показник ранньої неонатальної смертності
- Знижує частоту неонатального сепсису.

5. У яких випадках призначення екзогенного прогестерону має доведену ефективність?

- У жінок з передчасними пологами в анамнезі
- У жінок з одноплідною вагітністю та короткою шийкою матки
- У жінок з багатоплідною вагітністю та короткою шийкою матки
- У жінок з хибними переймами.

6. Що з переліченого є ефективним у жінок з матковими скороченнями без змін шийки матки?

- Вагінальні форми екзогенного прогестерону
- Моніторинг скорочень матки в домашніх умовах
- Препарати токолітичної дії
- Жодне з переліченого.

7. За якими критеріями інгібітори синтезу простагландинів є кращим токолітиком?

- Попередження пологів протягом найближчих 48 год
- Мінімальна кількість побічних ефектів
- Попередження неонатальної смертності
- Попередження респіраторного дистресу новонародженого.

8. Якими є ефекти повторного курсу стероїдної профілактики?

- Зниження частоти респіраторного дистрес-синдрому
- Зниження частоти внутрішньоплуночкових крововиливів
- Зниження частоти некротичного ентероколіту
- Зменшення показника ранньої неонатальної смертності.

9. З якою метою призначають інтранатально магнію сульфат у разі передчасних пологів?

- Пролонгування вагітності
- Профілактика дихальних розладів новонародженого
- Нейропротекція недоношеного плода
- Профілактика вродженого інфікування.

10. До якого гестаційного терміну доцільно проводити інтранатальну терапію магнію сульфатом?

- 28 тиж
- 32 тиж
- 36 тиж
- 30 тиж.

Фамилії докторів, отримавших сертифікати

За правильні відповіді на тести к статтю: «Внутрішньотрубное програмування здоров'я жінки як детермінанта репродуктивного потенціала популяції» (Л.Г. Назаренко, Н.С. Нестерцова)
Палош А.Д.

За правильні відповіді на тести к статтю: «Синдром гіперпролактинемії в амбулаторній практиці акушера-гінеколога (Клінічна лекція)» (В.І. Пірогова, Н.С. Вереснюк, С.О. Шуриак)
Палош А.Д.

За правильні відповіді на тести к статтю: «Гормональна контрацепція (Клінічна лекція)» (Т.Г. Романенко, Т.В. Довбня)
Мыринова О.В.
Палош А.Д.

За правильні відповіді на тести к статтю: «ІFCPS – Кольпоскопічна термінологія для шийки матки та інтерпретація термінів розділу «Загальна оцінка»» (Н.Ф. Лигирда)
Дзюба С.К.
Федорук Н.С.

За правильні відповіді на тести к статтю: «Папіломавірусна інфекція статевих органів (Клінічна лекція)» (Т.Г. Романенко, Т.В. Довбня)
Волошинова В.Г.
Горин І.М.
Горин Т.І.
Макагонов І.А.
Матвієнко Г.Н.
Фендак Т.М.

*Дзюба С.К.
и Федорук Н.С.
получают подарок –*

**Атлас
по кольпоскопии**

от Н.Ф. Лигирды

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

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

*Согласно Приказу № 484 от 07.07.2009
Министерства здравоохранения Украины
«Про затвердження Змін до Положення про проведення іспитів
на передатестаційних циклах» с 2012 года*
**в журнале введена форма дистанционного
обучения врачей: обучающие лекции,
в конце которых
будут опубликованы вопросы к ним**

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

Эл. адрес: alexandra@zdr.kiev.ua

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

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

Врачам, приславшим 90% и более правильных ответов, будут высланы сертификаты

Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

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

Менеджмент дефіциту вітаміну D у пацієнток з дисгормональними поєднаними проліферативними захворюваннями репродуктивних органів

С.О.Шурпак

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Недостатність вітаміну D, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, має характер пандемії. Дослідження, проведені у різних країнах, свідчать про проблему недостатності/дефіциту вітаміну D незалежно від географічних широт у людей різного віку, національності, надходження його з їжею, при цьому навіть в тих країнах, де нестачі сонячних днів не спостерігається. Низький рівень вітаміну D розглядається як незалежний предиктор формування і прогресу ожиріння, інсулінорезистентності, синдрому полікістозних яєчників, збільшення ризику розвитку ендометріозу, лейоміоми матки.

Разом з впливом на багато життєво важливих процесів в організмі людини вітамін D відіграє дуже важливу роль у регуляції репродуктивної функції жінок. D-гормон впливає на репродуктивні органи як безпосередньо – шляхом зв'язування з рецепторами (VDR), так і опосередковано, через стимуляцію синтезу стероїдних гормонів й інші ефекти.

Мета дослідження: вивчення ефективності клінічного менеджменту дефіциту вітаміну D у жінок з поєднаними проліферативними захворюваннями репродуктивних органів.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 350 жінок активного і пізнього репродуктивного віку, мешканок Львівського регіону, які зверталися для профілактичного обстеження або зі скаргами на порушення менструального циклу, безплідність, невиношування вагітності, хронічний тазовий біль. Комплексне обстеження включало ультрасонографічний скринінг органів малого таза, грудних залоз, щитоподібної залози, за показаннями – гістероскопію, пайпель-біопсію ендометрія, діагностичну/операційну лапароскопію. Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначали імуноферментним методом. До I групи увійшли 50 жінок без гінекологічної і супутньої патології на момент включення у дослідження, до II групи – 300 пацієнток з дисгормональною проліферативною патологією репродуктивних органів.

Результати. Рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $33,8 \pm 2,5$ нг/мл зафіксували у 62,0% жінок без гінекологічної патології і тільки у 21,6% жінок з дисгормональною патологією репродуктивних органів; недостатність вітаміну D (25(OH)D $22,3 \pm 1,5$ нг/мл) виявлена у 24,0% і 37,7% відповідно. Дефіцит вітаміну D (25(OH)D $13,8 \pm 4,6$ нг/мл) у жінок без гінекологічної і соматичної патології діагностований у 5,0% випадків і у 36,3% жінок з доброякісною проліферативною патологією репродуктивних органів ($p < 0,0001$), при цьому тяжкий дефіцит вітаміну D (25(OH)D у сироватці крові від 4 до 9 нг/мл) виявлено у 73,7% з останніх. Проведена диференційована корекція недостатності дефіциту вітаміну D з використанням профілактичних і лікувальних доз холекальциферолу.

Заключення. Доза холекальциферолу (вітамін D₃) 2000 МО/добу є достатньою профілактичною дозою при

початковому адекватному рівні вітаміну D, проте не достатньою для усунення його дефіциту. Вживання холекальциферолу у добовій дозі 100 мкг (4000 МО) у разі дефіциту 25(OH)D дозволяє через 3 міс досягти рівня $25-28$ нг/мл 25(OH)D, проте не приводить до досягнення рекомендованого рівня 25(OH)D $40-50$ нг/мл. Вживання 6000 МО/добу холекальциферолу у разі тяжкого дефіциту вітаміну D дозволяє досягти рівня 25(OH)D $40-50$ нг/мл у середньому через $2,8 \pm 1,2$ міс.

Ключові слова: вітамін D, дефіцит вітаміну D, поєднані проліферативні захворювання репродуктивних органів, холекальциферол.

Дисгормональні порушення є однією з найбільш поширених функціональних патологій репродуктивної системи, яку діагностують у жінок всіх вікових груп і проявами якої є:

- порушення менструального циклу;
- безплідність;
- невиношування вагітності;
- проліферативні процеси (міома матки, ендометріоз, гіперплазія ендометрія);
- хронічний тазовий біль.

Серед причин поширеності гормонозалежних захворювань жіночої статеві сфери в економічно розвинених країнах виділяють особливості репродуктивної поведінки, стреси, обмінні порушення, дисфункцію щитоподібної залози, хронічні запальні захворювання статевих органів, порушення функції печінки, кишечника, генетичну схильність, чинники зовнішнього середовища і способу життя. Низький рівень вітаміну D розглядається як незалежний предиктор формування і прогресу ожиріння, інсулінорезистентності, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), підвищення ризику розвитку ендометріозу, лейоміоми матки [2,15].

Недостатність вітаміну D, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, має характер пандемії [7, 12]. Дослідження, проведені у різних країнах, свідчать про проблему недостатності/дефіциту вітаміну D незалежно від географічних широт у людей різного віку, національності, надходження його з їжею, при цьому навіть у тих країнах, де нестачі сонячних днів не спостерігається [6]. У країнах, розташованих у північних широтах, у період з жовтня до березня синтез вітаміну D₃ практично відсутній. У той самий час темпи збільшення дефіциту вітаміну D є найвищими у країнах Близького Сходу і Південної Азії [1, 11, 13]. Урбанізація, стиль життя сучасної людини, застосування сонцезахисних засобів, старіння населення Землі, поширеність ожиріння і низка інших чинників є причинами епідемії гіповітамінозу D [5, 8, 17].

В Україні, за даними низки досліджень, дефіцит вітаміну D також є поширеним явищем: недостатність вітаміну D виявляють у 13–14% обстежених, дефіцит – у 80–82%. Львів-

Клінічна характеристика обстежених жінок, n (%)

Показник	Група обстежених					
	I, n=50	II, n=300	Підгрупа II групи, n=300			
			IIA, n=154	IIB, n=55	IIB, n=57	IIG, n=34
Середній вік, років (M±m)	25,3±2,2	35,3 ± 3,3	31,5±3,6	30,6±5,2	33,0±4,6	27,3±3,9
ІМТ:						
– нормальний	40 (80,0)	149 (49,7)	55 (35,7)	38 (69,1)	37 (64,9)	19 (55,8)
– надмірний	8 (16,0)	49 (16,3)	29 (18,8)	5 (9,1)	8 (14,0)	7 (20,5)
– ожиріння I ступеня	2 (4,0)	88 (29,3)	64 (41,6)	10 (18,2)	9 (15,8)	5 (14,7)
– ожиріння II ступеня	-	14 (4,7)	6 (3,9)	2 (3,6)	3 (5,3)	3 (8,8)
Дифузний еутиреоїдний зоб	18(36,0)	119 (39,1)	70 (45,5)	18 (32,7)	18 (31,5)	13 (38,2)
Автоімунний тиреоїдит	4 (8,0)	108 (36,0)	82 (53,2)	14 (25,5)	2 (3,5)	10 (29,4)
Субклінічний гіпотиреоз	-	28 (25,9)	21 (13,6)	3 (5,5)	1 (1,8)	3 (8,8)

ська область, розташована у межах 48°–50° північної широти, належить до регіонів зі значною хмарністю протягом року – у середньому на рік налічується 50–60 сонячних днів, 150 хмарних і 150–165 днів з мінливою хмарністю, що є передумовою розвитку недостатності/дефіциту вітаміну D у широких верств населення.

Разом з впливом на багато життєво важливих процесів в організмі людини вітамін D відіграє дуже важливу роль у регуляції репродуктивної функції жінок. D-гормон здатний впливати на репродуктивні органи як безпосередньо – шляхом зв'язування зі своїми рецепторами (VDR), так і опосередковано, через стимуляцію синтезу стероїдних гормонів (естрогену, прогестерону, тестостерону), антимюллерова гормону та інші ефекти [2].

Мета дослідження: вивчення ефективності клінічного менеджменту дефіциту вітаміну D у жінок з поєднаними проліферативними захворюваннями репродуктивних органів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 350 жінок активного і пізнього репродуктивного віку, мешканок Львівського регіону, які зверталися до комунальної установи Львівської обласної ради «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення» для профілактичного обстеження або зі скаргами на порушення менструального циклу, безплідність, невиношування вагітності, хронічний тазовий біль. Комплексне обстеження включало ультрасонографічний скринінг органів малого таза, грудних залоз, щитоподібної залози. Верифікація гіперплазії ендометрія базувалася на даних ультразвукового обстеження (УЗО), гістероскопії і морфологічного дослідження матеріалу, отриманого при пайпель-біопсії. Діагноз ендометріозу ґрунтувався на даних УЗО та/або діагностичної/операційної лапароскопії. Визначали рівні гіпофізарних тропних гормонів (ФСГ, ЛГ, пролактину, ТТГ) і стероїдних гормонів яєчника (естрадіол, прогестерон, вільний тестостерон) у динаміці менструального циклу (МЦ), гормонів (вільних T_3 і T_4), антитіл до тиреопероксидази (АТПО). Рівень 25(ОН)D у сироватці крові визначали імуноферментним методом (EUROIMMUN, Німеччина).

На підставі результатів обстеження і за наявності інформованої згоди пацієнтки були розподілені на дві клінічні групи. До I групи увійшли 50 жінок без гінекологічної і супутньої патології на момент включення у дослідження, до II групи – 300 пацієнток з дисгормональною проліферативною патологією репродуктивних органів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок I групи становив 25,3±2,2 року (20–29 років), II групи – 35,3±3,3 року (30–42 років). Мешканки міста становили основну частину обстежених (227 – 64,9%), в обох групах переважали пацієнтки з вищою або неповною вищою освітою (197 – 56,3%).

У II групі скарги на порушення МЦ висловлювали 208 (69,3%) пацієнток, втрату вагітності у ранні – 110 (36,7%) і пізні терміни (до 22 тиж) гестації – 68 (22,7%) жінок, хронічний тазовий біль – 110 (36,7%), дисменорею – 95 (31,7%), безплідність – 91 (30,3%), масталгію – 196 (65,3%) пацієнток.

Серед перенесених раніше гінекологічних захворювань пацієнтки II групи відзначали вагініти (45 – 13,4%), бактеріальний вагіноз (БВ) (87 – 25,9%), патологію шийки матки (34 – 10,2%), запальні захворювання органів малого таза – ЗЗОМТ (11 – 3,3%). Оперативні втручання виявлено в анамнезі у 98 (32,7%) пацієнток: з приводу позаматкової вагітності (29 – 9,7%), кіст яєчника (18 – 6,3%), ендометріом яєчника (68 – 22,7%).

Дифузний еутиреоїдний зоб виявлений у 137 (39,1%) обстежених жінок – у 18 (36,0%) жінок I групи і 119 (39,7%) – II групи ($p>0,05$). Автоімунний тиреоїдит за даними УЗО і титру АТПО діагностований у 4 (8,0%) пацієнток I групи і у 108 (36,0%) – II групи ($p=0,0433$), проте субклінічний гіпотиреоз (ТТГ $5,6 \pm 1,1$ ммоль/л) фіксували тільки у 28 (25,9%) жінок II групи.

Поєднана дисгормональна доброякісна проліферативна патологія репродуктивних органів була діагностована у 154 (51,3%) жінок I групи, СПКЯ – у 34 (11,3%), генітальний ендометріоз – у 55 (18,3%), міома матки – у 57 (19,0%).

У 8 (16,0%) жінок I групи і 49 (16,3%) – II групи виявлено надмірну масу тіла (ІМТ у середньому $27,7 \pm 1,5$ кг/м²), ожиріння I ступеня (ІМТ у середньому $33,3 \pm 0,9$ кг/м²) – у 2 (4,0%) і 88 (29,3%) пацієнток відповідно ($p<0,0001$), ожиріння II ступеня (ІМТ у середньому $38,6 \pm 1,4$ кг/м²) – тільки у 14 (4,7%) жінок II групи. Отже, надмірна маса тіла і різні ступені ожиріння спостерігалися у II групі у 2,5 разу частіше, ніж у I групі ($p=0,0298$).

Для аналізу забезпеченості вітаміном D пацієнтки II групи були розподілені на 4 підгрупи: IIA підгрупа – 154 (51,3%) жінки з поєднаною дисгормональною доброякісною проліферативною патологією репродуктивних органів, IIB підгрупа – 55 (18,3%) пацієнток з генітальним ендометріозом, IIV підгрупа – 57 (19,0%) пацієнток з лейоміомою матки, IIG – 34 (11,3%) жінки зі СПКЯ (табл. 1).

Рівні 25(OH)D у сироватці крові обстеженої когорти пацієнок, n (%)

Рівень 25(OH)D в сироватці крові	Групи обстежених (n %)		p
	I, n=50	II, n=300	
30–36 нг/мл	31 (62,0)	65 (21,7)	0,0001
20–29 нг/мл	17 (34,0)	102 (34,0)	0,5
19–4 нг/мл	2 (4,0)	133 (44,3)	0,0446

На думку експертів Міжнародної ендокринологічної асоціації, дефіцит вітаміну D визначається як рівень 25(OH)D у сироватці крові менше 20 нг/мл (50 нмоль/л), а оптимальний рівень 25(OH)D становить більше 30 нг/мл (75 нмоль/л) [8]. Проте вже зараз існує низка досліджень, що демонструють значні переваги щодо здоров'я і якості життя за більш високого рівня 25(OH)D. Згідно з рекомендаціями «The Vitamin D Society» Канадського товариства експертів з вивчення вітаміну D (<http://www.vitamindsociety.org/benefits.php>), оптимальним рівнем 25(OH)D у сироватці крові можна вважати 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л).

Проведені нами дослідження показали, що адекватний статус вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $33,8 \pm 2,5$ нг/мл) був у 31 (62,0 %) жінки I групи і 65 (21,7 %) ($p < 0,0001$) жінок з дисгормональною патологією репродуктивних органів (табл. 2).

Нестача вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $22,3 \pm 1,5$ нг/мл) виявлена у 17 (34,0 %) жінок I групи і 102 (34,0 %) – II групи. Дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові в середньому $13,8 \pm 4,6$ нг/мл) у жінок без гінекологічної і соматичної патології діагностований у 2 (4,0%) випадках в I групі обстежених і у 133 (44,3 %) жінок з доброякісною проліферативною патологією репродуктивних органів ($p < 0,0001$), при цьому важкий дефіцит вітаміну D (25(OH)D у сироватці крові від 4 до 9 нг/мл, в середньому $6,34 \pm 1,39$ нг/мл) мав місце у 98 (73,7%) жінок з D-дефіцитом II групи (табл.2).

Для максимального прояву корисних властивостей вітаміну D для систем організму, не пов'язаних з опорно-руховим апаратом, рівень 25(OH)D має бути у межах від 28 до 40 нг/мл [10]. Частка попереджених захворювань сягає 80% у разі концентрації 25(OH)D у сироватці крові в діапазоні від 50 до 70 нг/мл. Відповідно до наявних рекомендацій добове споживання вітаміну D для дорослих становить 600 МО (15 мкг/добу), для осіб віком понад 70 років – 800 МО (20 мкг/добу) [3, 14]. Проте для підтримки концентрації у сироватці крові 25(OH)D на рівні, що перевищує 25 нг/мл, у більшості населення в зимовий період і без адекватної сонячної інсоляції у літній сезон такої кількості вітаміну у раціоні недостатньо. У 2016 р. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) запропонувало розраховувати відсоток від норми споживання вітаміну D, що рекомендувалася, виходячи з величини 20 мкг/добу [5]. У міру накопичення наукових даних і відкриття нових позаскелетних функцій вітаміну D багато дослідників прийшли до висновку, що «ступінь токсичності вітаміну D не відповідає тому, який передбачався раніше» [9, 16]. Добова доза вітаміну D для дорослих, яка рівна 250 мкг/добу або 10 000 МО (діапазон – 234–275 мкг/добу), відображає максимальну дозу, що не призводить до розвитку небажаних ефектів (NOAEL). З урахуванням невизначеностей, пов'язаних з цим показником, був вибраний коефіцієнт невизначеності, рівний 2,5, а значення максимально допустимого (переносимого) рівня споживання для дорослих було встановлене на рівні 100 мкг/добу (4000 МО) [17].

Отже, на сьогодні дози вітаміну D (профілактичні щодо зниження концентрації 25(OH)D у крові < 30 нг/мл), придатні для постійного вживання, які не вимагають корекції/від-

міни в умовах інтенсивної інсоляції, для осіб 18–50 років становлять 600–800 МО/добу, для осіб віком понад 50 років – не менше 800–1000 МО/добу. При цьому у рекомендаціях відзначено, що для підтримки рівня 25(OH)D більше 30 нг/мл потрібно споживання вітаміну D не менше 1500–2000 МО/добу (рівень доказовості А). Згідно з практичними рекомендаціями Ендокринологічної асоціації США (Endocrine Society Practice Guidelines), верхній безпечний рівень споживання вітаміну D, що не справляє несприятливого впливу, для дітей, старших за один рік, становить 4000 МО/добу, для дорослих – 10 000 МО/добу [4, 8].

Виходячи з викладеного вище, ефективність диференційованого підходу до профілактики або корекції D-дефіциту оцінено у 25 пацієнок I групи і 65 – II групи (пацієнтки з поєднаними дисгормональними проліферативними процесами репродуктивних органів). Диференціацію добових доз холекальциферолу проводили, виходячи з результатів первинного обстеження, цільовим показником вважали досягнення рівня 25(OH)D 40 нг/мл з подальшим переходом на вживання профілактичної дози 2000 МО/добу.

Пацієнтки I групи – 25 жінок з адекватним D-статусом і 20 жінок II групи з недостатністю вітаміну D отримували профілактичну дозу холекальциферолу (вітамін D₃) по 50 мкг (2000 МО/добу) у таблетованій формі. Двадцять п'ять жінок II групи з недостатністю вітаміну D і 25 – з дефіцитом вітаміну D вживали холекальциферол (вітамін D₃) у добовій дозі 100 мкг (4000 МО), 20 пацієнок II групи з дефіцитом вітаміну D отримували 150 мкг (6000 МО/добу) холекальциферолу з контролем рівня 25(OH)D через 1, 3 і 6 міс.

Результати застосування диференційованих підходів до профілактики або корекції D-дефіциту засвідчили, що за початкового рівня 25(OH)D у сироватці крові 30–35 нг/мл доза холекальциферолу (вітамін D₃) 2000 МО/добу є достатньою для його підтримки, проте не достатньою для усунення початкового дефіциту протягом 3 міс застосування. Вживання холекальциферолу (вітаміну D₃) у добовій дозі 100 мкг (4000 МО) у разі вихідного дефіциту (25(OH)D у сироватці крові від 10 до 19 нг/мл) дозволяє через 3 міс досягти рівня 25–28 нг/мл 25(OH)D у сироватці крові, проте не дозволяє досягнути цільового показника 40 нг/мл. У той самий час вживання 6000 МО/добу вітаміну D₃ у разі початкового дефіциту дозволяє досягти цільового показника 40 нг/мл 25(OH)D у сироватці крові у середньому через $2,8 \pm 1,2$ міс.

Оцінювання переносимості і побічних ефектів вживання великих доз холекальциферолу засвідчило добру переносимість, побічних ефектів у жодній з груп спостереження зафіксовано не було. Водночас, за суб'єктивним оцінюванням жінок з вихідним дефіцитом вітаміну D, 89 (66,9%) пацієнок II групи відзначили покращання працездатності, 47 (35,3%) – зменшення більшового тазового синдрому (припинення вживання нестероїдних протизапальних препаратів).

Отже, вживання 4000–6000 МО/добу холекальциферолу (таблетована форма вітаміну D) у разі дефіциту вітаміну D є безпечним, не призводить до розвитку побічних ефектів, позитивно впливає на загальне самопочуття пацієнок і сприяє підвищенню ефективності лікування гінекологічної патології.

ВИСНОВКИ

1. У жінок репродуктивного віку без гінекологічної патології недостатність і дефіцит вітаміну D виявляють у 38,0% випадків при 78,3% у жінок з доброякісними проліферативними захворюваннями репродуктивних органів.

2. Тяжкий дефіцит вітаміну D (25(OH)D у середньому $6,34 \pm 1,39$ нг/мл) діагностують переважно у групі жінок з поєднаною доброякісною проліферативною патологією репродуктивних органів.

3. Доза холекальциферолу (вітамін D₃) 2000 МО/добу є

достатньою профілактичною дозою у разі початкового адекватного рівня вітаміну D, проте не достатньою для усунення його дефіциту.

4. Вживання холекальциферолу у добовій дозі 100 мкг (4000 МО) у разі дефіциту 25(OH)D дозволяє через 3 міс досягти рівня 25–28 нг/мл 25(OH)D, проте не приводить до досягнення рекомендованого рівня 25(OH)D 40–50 нг/мл.

5. Вживання 6000 МО/добу холекальциферолу у разі тяжкого дефіциту вітаміну D дозволяє досягти рівня 25(OH)D 40–50 нг/мл у середньому через $2,8 \pm 1,2$ міс.

Менеджмент дефіцита вітаміну D у пациенток с дисгормональними сочетанными проліферативными заболеваниями репродуктивных органов
С.А. Шурпяк

Недостаточность витамина D, по данным ВОЗ, имеет характер пандемии. Исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют о проблеме недостаточности/дефицита витамина D независимо от географических широт у людей разного возраста, национальности, поступления витамина D с едой, при этом даже в тех странах, где недостаток солнечных дней не наблюдается. Низкий уровень витамина D рассматривается как независимый предиктор формирования и прогрессирования ожирения, инсулинорезистентности, синдрома поликистозных яичников, увеличения риска развития эндометриоза, лейомиомы матки. Вместе с влиянием на многие жизненно важные процессы в организме человека витамин D играет очень важную роль в регуляции репродуктивной функции женщины. D-гормон влияет на репродуктивные органы как непосредственно – путем связывания с рецепторами (VDR), так и опосредствованно, через стимуляцию синтеза стероидных гормонов и другие эффекты.

Цель исследования: изучение эффективности клинического менеджмента дефицита витамина D у женщин с сочетанными дисгормональными пролиферативными заболеваниями репродуктивных органов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 350 женщин активного и позднего репродуктивного возраста, жительниц Львовского региона, которые обращались для профилактического обследования или с жалобами на нарушение менструального цикла, бесплодие, невынашивание беременности, хроническую тазовую боль. Комплексное обследование включало ультрасонографический скрининг органов малого таза, грудных желез, щитовидной железы, по показаниям – гистероскопию, пайпель-биопсию эндометрия, диагностическую/оперативную лапароскопию. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. В I группу вошли 50 женщин без гинекологической и сопутствующей патологии на момент включения в исследование, во II группу – 300 пациенток с дисгормональной пролиферативной патологией репродуктивных органов.

Результаты. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови в среднем $33,8 \pm 2,5$ нг/мл фиксировали у 62,0% женщин без гинекологической патологии и только у 21,6% женщин с дисгормональной патологией репродуктивных органов, недостаток витамина D (25(OH)D $22,3 \pm 1,5$ нг/мл) обнаружен у 24,0% и 37,7% соответственно. Дефицит витамина D (25(OH)D $13,8 \pm 4,6$ нг/мл) у женщин без гинекологической и соматической патологии диагностирован в 5,0% случаев и у 36,3% женщин с доброкачественной пролиферативной патологией репродуктивных органов ($p < 0,0001$), при этом тяжелый дефицит витамина D (25(OH)D в сыворотке крови от 4 до 9 нг/мл) выявлен у 73,7% из последних. Проведена дифференцированная коррекция недостатка и дефицита витамина D с использованием профилактических и лечебных доз холекальциферолу.

Заключение. Доза холекальциферолу (витамин D₃) 2000 МЕ/сут является достаточной профилактической дозой при начальном адекватном уровне витамина D, однако не достаточной для устранения его дефицита. Прием холекальциферолу в суточной дозе 100 мкг (4000 МЕ) при дефиците витамина D позволяет через 3 мес достичь уровня 25–28 нг/мл 25(OH)D в сыворотке крови, однако не приводит к достижению уровня 25(OH)D 40–50 нг/мл. Прием 6000 МЕ/сут холекальциферолу при тяжелом дефиците витамина D позволяет достичь уровня 25(OH)D 40–50 нг/мл в среднем через $2,8 \pm 1,2$ мес.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, сочетанные дисгормональные пролиферативные заболевания репродуктивных органов, холекальциферол.

Management of vitamin D deficiency in patients with dyshormonal combined proliferative diseases of the reproductive organs

S.O. Shurpyak

The lack of vitamin D, according to WHO, is a pandemic. Studies conducted in different countries show the problem of vitamin D deficiency regardless of geographical latitudes in people of different age, nationality, vitamin D intake with food, even in those countries where there is no shortage of sunny days. Low level of vitamin D is considered as an independent predictor of the formation and progression of obesity, insulin resistance, PCOS, increased risk of endometriosis, uterine leiomyoma.

Along with the influence on many vital processes in the human body, vitamin D plays a very important role in regulating the reproductive function of women. D-hormone affects the reproductive organs both directly, by binding to receptors (VDR), and mediated, through stimulation of the synthesis of steroid hormones and other effects.

The objective: to study the effectiveness of clinical management of vitamin D deficiency in women with combined dyshormonal proliferative diseases of the reproductive organs.

Materials and methods. The study involved 350 women of active and late reproductive age, residents of the Lviv region, who applied for preventive examination or with complaints of menstrual irregularity, infertility, miscarriage, chronic pelvic pain. The complex examination included ultrasonographic screening of the pelvic organs, mammary glands, thyroid gland, for hysteroscopy, endometrial needle biopsy, diagnostic / operative laparoscopy. Level 25(OH)D in the serum was determined by the enzyme immunoassay. I group consisted of 50 women without gynecological and concomitant pathology at the time of enrollment, group II – 300 patients with dyshormonal proliferative pathology of the reproductive organs.

Results. Level 25(OH)D in the blood serum averaged $33,8 \pm 2,5$ ng/ml occurred in 62.0% of women without gynecological pathology and only in 21.6% of women with dyshormonal pathology of the reproductive organs, lack of vitamin D(25(OH)D $22,3 \pm 1,5$ ng/ml) was detected in 24.0% and 37.7%, respectively. Deficiency of vitamin D(25(OH)D $13,8 \pm 4,6$ ng/ml) in women without gynecological and somatic pathology was diagnosed in 5.0% of cases and in 36.3% of women with benign proliferative pathology of reproductive organs ($p < 0.0001$), with a severe deficit of vitamin D(25(OH)D in the serum from 4 to 9 ng/ml occurred in 73.7% of the latter.) A differential correction of vitamin D deficiency and deficiency with the use of preventive and curative doses of cholecalciferol

Conclusion. The dose of cholecalciferol (vitamin D₃) 2000 IU/day is a sufficient preventive dose with an initial adequate level of vitamin D, but insufficient to eliminate its deficiency. Admission cholecalciferol in a daily dose of 100 mcg (4000 IU) with vitamin D deficiency allows after 3 months to reach 25–28 ng/ml 25(OH)D in the blood serum, but does not result in the level of 25(OH)D 40–50 ng/ml. Admission of 6000 IU/day cholecalciferol with severe vitamin D deficiency allows to reach 25(OH)D 40–50 ng/ml on average after $2,8 \pm 1,2$ months in the absence of undesirable effects.

Key words: vitamin D, vitamin D deficiency, combined dyshormonal proliferative diseases of the reproductive organs, cholecalciferol.

Сведения об авторе

Шурпак Сергей Александрович – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: shurpyak_serhiy@yahoo.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akman AO, Tumer L, Hasanoglu A, et al. Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatr Int* 2011; 53:968–77.
2. Buggio L, Roncella E, Somigliana E, Vercellini P. Vitamin D and benign gynaecological diseases: A critical analysis of the current evidence. *Gynecol Endocrinol.* 2015;16:1-5.
3. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. In: A.C. Ross, C.L. Taylor, A.L. Yaktine, H.B. Del Valle (eds). Washington, DC: National Academies Press, 2011. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
4. EFSA Panel on Dietetic Products NaAN. Scientific opinion on the tolerable upper intake level of vitamin D. *EFSA J.* 2012; 10 (7): 2813. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2813/full>
5. Food and Drug Administration, HHS, et al. Food Labeling: Revision of the Nutrition and Supplement Facts Labels. Final rule. *Federal Register.* 2016; 81 (103): 33-741. URL: <https://www.federalregister.gov/documents/2016/05/27/2016-11867/food-labeling-revision-of-the-nutrition-and-supplement-facts-labels#h-127>
6. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357:266–281.
7. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition.* 2008; 87 (4):1080S–1086S.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7): 1911–30.
9. Holick MF. Vitamin D is not as toxic as was once thought: a historical and an up to-date perspective. *Mayo Clin. Proc.* 2015; 90: 561–4.
10. Hossein-Nezhad A., Holick M.F. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88 (7): 720–55.
11. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009; 20:1807–20.
12. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144Pt A:138-145.
13. Rodriguez-Rodriguez E, Aparicio A, Lopez-Sobaler AM, et al. Vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren. *Mi-nerva Pediatr* 2011; 63:11–8.
14. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin D. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). *EFSA J.* 2016. URL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/160321.pdf>.
15. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterol.* 2007;132:2169-2180.
16. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin. *EFSA J.* 2012; 10 (7): 2813. doi: 10.2903/j.efsa.2012.2813.
17. Veugelaers PJ, Pham T.-M, Ekwaru JP. Optimal vitamin D supplementation doses that minimize the risk for both low and high serum 25 hydroxyvitamin D concentrations in the general population. *Nutrients.* 2015; 7: 10 189–208.

Статья поступила в редакцию 28.05.2018

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

e-mail: pediatr@med-expert.com.ua

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна

Вагинальные инфекции: клиническое значение и лечение

В.И. Кисина

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

«ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Дерматовенерология и дерматокосметология» № 1 | 2011

Наиболее распространенные причины вагинальных выделений: гонококковая и хламидийная инфекции (цервицит), бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, неспецифический вагинит, атрофический вагинит (незначительные выделения), инородное тело во влагалище, контактный дерматит (латекс, средства гигиены), склеротический лишай, красный плоский лишай, псориаз, экзема, atopический дерматит, плоскоклеточная гиперплазия и другие заболевания.

Ключевые слова: вагинальные инфекции, бактериальный вагиноз, урогенитальный трихомониаз, метронидазол, Полижинакс.

Этиология вагинальных инфекций

В соответствии с представлениями настоящего времени, микробиология влагалища рассматривается как совокупность резидентной и транзитной микрофлоры, находящейся в состоянии динамического равновесия. Важной особенностью микробиоценоза влагалища является значительное разнообразие видов микроорганизмов, представленных преимущественно *Lactobacillus spp.* (93–97%), среди которых особое значение имеют перекись-продуцирующие *Lactobacillus*, обеспечивающие уровень pH влагалищного секрета, равный 3,8–4,5, – один из факторов колонизационной резистентности влагалища [1].

Количественное содержание и качественный состав микрофлоры влагалища подвержены как экзогенному, так и эндогенному влиянию (нарушение деятельности эндокринной системы, инвазивные лечебно-диагностические гинекологические манипуляции, применение системных и местнодействующих антимикробных и других медикаментозных средств и др.). Снижение количественного содержания *Lactobacillus spp.* приводит к диссеминации во влагалище микроорганизмов, находящихся в незначительном количестве (преимущественно анаэробных) и/или колонизации влагалища условно-патогенными транзитными микроорганизмами, что соответственно может проявляться бактериальным вагинозом (БВ), а также кандидозным (или неспецифическим) вагинитом [2].

БВ не рассматривается как самостоятельная нозологическая единица, а является невоспалительным клиническим синдромом, при котором отмечаются снижение количественного содержания *Lactobacillus spp.*, продуцирующих перекись водорода, и диссеминация факультативных и/или облигатных анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.*, *Pertustreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *M.hominis* и др.). БВ не относится к инфекциям, передающимся половым путем (ИППП), и встречается у 10–30% беременных, а также у 10% практикующих семейных врачей [3, 4]. Патогенез БВ до настоящего времени остается недостаточно изученным. Чаще всего клиническая манифестация БВ отмечается в период менструального кровотечения или сразу после него [5]. Несмотря на то что некоторые исследователи относят к факторам риска БВ частую смену или наличие множества половых партнеров [6–8], а также раннее начало половой жизни [9], до настоящего времени отсутствуют доказательства полового пути передачи БВ-ассоциированных микроорганизмов. Факторами риска БВ считаются также применение внутриматочной спирали (ВМС) [9] и чрезмерные влагалищные

гигиенические манипуляции [8]. Так, в некоторых исследованиях показано, что в течение 2 лет у 50% женщин, использующих ВМС, отмечается, по крайней мере, 1 эпизод БВ [7].

К настоящему времени получены убедительные доказательства связи БВ-ассоциированных микроорганизмов с развитием воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) после проведения инвазивных гинекологических лечебно-диагностических манипуляций и флегмоны культи влагалища после абдоминальной гистерэктомии [10, 11]. Результаты трех рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали снижение риска развития ВЗОМТ у женщин с БВ при назначении антианаэробных препаратов перед хирургическим прерыванием беременности. В то же время убедительных данных о преимуществах и недостатках лечения БВ перед выполнением других гинекологических манипуляций недостаточно [12].

Кандидозный вульвовагинит (КВВ) – вторая по частоте (после БВ) причина вагинальных выделений – наблюдается не менее одного раза в жизни у 50–75% женщин [13]. Для рецидивирующего КВВ (РКВВ) исследователями используются различные определения, однако обычно речь идет о КВВ, клинические проявления которого отмечаются не реже 4 раз в год [14]. Известно, что РКВВ отмечается у 5% женщин репродуктивного возраста [15]. Этиология КВВ в 85–90% наблюдений связана с дрожжеподобными грибами *Candida albicans*, однако в последние годы появились публикации об увеличении числа КВВ, обусловленного другими видами *Candida* (табл. 1).

К основным факторам риска КВВ относят неконтролируемый сахарный диабет, беременность, системное применение антибактериальных препаратов. Полагают, что контрацептивы, особенно системные, увеличивают риск развития КВВ, но результаты исследований в данном направлении противоречивы. Частота КВВ у женщин, применяющих системные или интравагинальные антимикробные препараты, достигает 30%, но риск развития КВВ имеется только у пациенток, влагалище которых колонизировано грибами *Candida*. Установлено, что заболеваемость КВВ возрастает после начала половой жизни, но прямые доказательства того, что КВВ относится к ИППП, не получены [16–18]. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях не обнаружено статистически достоверного повышения частоты клинического излечения или снижения частоты рецидивов КВВ после лечения половых партнеров-мужчин [19]. У ВИЧ-инфицированных пациенток отмечено повышение риска колонизации слизистой оболочки влагалища *Candida spp.* с развитием клинической картины КВВ в связи с низким количеством лимфоцитов CD4 и высокой концентрацией

Таблица 1
Этиологическая структура возбудителей КВВ

Наиболее часто выявляемые, %	Редко выявляемые
<i>C. albicans</i> – 80–95	<i>C. krusei</i>
<i>C. tropicalis</i> – 10–25	<i>C. kefyr</i>
<i>C. parapsilosis</i> – 10–25	<i>C. guilliermondii</i>
<i>C. glabrata</i> – 10–25	<i>C. lusitaniae</i> и др.

Клинические симптомы инфекции *T. vaginalis*

Клинические симптомы у женщин	Клинические симптомы у мужчин
Вагинальные выделения серо-желтого цвета с неприятным запахом	Дизурия
Зуд/жжение в области наружных половых органов	Гиперемия/отечность в области наружного отверстия уретры
Отечность и диффузная гиперемия слизистой оболочки вульвы, влагалища, влагалищной части шейки матки	Скудные выделения серовато-белого цвета из уретры
Дискомфорт во время полового акта (диспареуния)	Зуд/жжение в области уретры
Дизурия	Боль в промежности с иррадиацией в прямую кишку
Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки наружных половых органов и/или кожи внутренней поверхности бедер	Гематоспермия (редко)
Боль в нижней части живота	Эрозивно-язвенные поражения кожи головки полового члена

вирусной РНК [20, 21]. Клиническое значение КВВ, и особенно РКВВ, состоит в возможности формирования стеноза влагалища, повышении риска развития тазовых инфекций, распространении кандидозной инфекции на кожные покровы, а также снижении качества жизни женщин в связи с наличием выраженных симптомов заболевания (вагинальные выделения, зуд/жжение, дизурия, нарушение сна, снижение работоспособности и т. п.).

Трихомонадный вульвовагинит является ведущим клиническим проявлением урогенитального трихомониаза, который в соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра относится к ИППП. Инфекция, обусловленная *T. vaginalis*, встречается во всех регионах мира, не имеет сезонности и выявляется у представителей всех социально-экономических групп населения. Уровень заболеваемости зависит от возраста, особенностей сексуального поведения (частая смена или многочисленные половые партнеры), наличия других ИППП, а также методов лабораторной идентификации *T. vaginalis*. Трихомонадная инфекция передается при сексуальных контактах и характеризуется клиническими симптомами, приведенными в табл. 2.

Клиническое значение трихомонадной инфекции заключается в увеличении риска инфицирования ВИЧ и другими ИППП, участии в развитии ВЗОМТ, негативном влиянии на течение и исход беременности (преждевременные роды, низкая масса тела новорожденного, инфицирование новорож-

денных девочек). При установлении диагноза трихомонадного вульвовагинита (требуется обязательное подтверждение диагноза с помощью лабораторных методов обследования) необходима, в отличие от БВ и кандидозной инфекции, обязательная статистическая регистрация с заполнением экстренного извещения (форма № 089/у-кв, утвержденная Приказом МЗ РФ от 11 августа 2003 г. № 403 Д).

Этиология неспецифического вульвовагинита наиболее часто связана с *E.coli*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterococcus faecalis* и другими условно-патогенными микроорганизмами, часть которых входит в состав нормобиоценоза влагалища. Реализации патогенных свойств указанных микроорганизмов способствуют разнообразные эндогенные и экзогенные факторы (снижение иммунологической реактивности, воздействие химических, термических и других факторов, нарушение личной и/или половой гигиены, особенности сексуальной практики и др.).

В современных условиях чаще диагностируется хроническое течение неспецифического вагинита, характеризующееся умеренно выраженной гиперемией и отечностью, а также наличием петехиальных кровоизлияний на слизистой оболочке влагалища. Кольпоскопическое исследование позволяет выявить умеренные признаки воспалительного процесса, очаговую или диффузную гиперемию слизистой оболочки влагалища, инфильтрацию эпителия. Для уточнения этиологии вагинита и проведения дифференциальной диагностики

Таблица 3

Результаты лабораторного исследования клинического материала влагалища

Метод исследования	Технология исследования	Результат исследования	
		Норма	Патология
Определение уровня pH	Осуществляется с помощью специальной индикаторной бумаги с узким диапазоном pH	pH 3,8–4,5	Кандидоз: 3,8–4,5 БВ: > 5,0 Трихомониаз: > 4,5
Микроскопическое исследование нативного препарата	Каплю клинического материала с боковых сводов влагалища помещают на стекло, добавляют каплю физиологического раствора	Клетки влагалищного эпителия, единичные лейкоциты	Кандидоз: высокое количество лейкоцитов, дрожжевые клетки, мицелий БВ: отсутствие крупных грамположительных палочек (лактобацилл), отсутствие лейкоцитов, «ключевые» клетки Трихомониаз: большое количество лейкоцитов, подвижные <i>T. vaginalis</i>
Микроскопическое исследование препарата, окрашенного по Граму	Клинический материал влагалища тонким слоем помещают на два предметных стекла, высушивают на открытом воздухе, окрашивают по Граму	Преобладание крупных грамположительных палочек (лактобацилл), незначительное количество лейкоцитов	Кандидоз: увеличенное количество лейкоцитов, дрожжевые грибы, мицелий БВ: отсутствие крупных грамположительных палочек и лейкоцитов, «ключевые» клетки Трихомониаз: значительное количество лейкоцитов, <i>T. vaginalis</i>

Схемы лечения БВ

Рекомендуемые схемы лечения БВ	Альтернативные схемы лечения БВ
Метронидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней или метронидазол-гель (0,75% гель) по 5 г во влагалище 1 раз в сутки в течение 5 дней или 克林дамицин (2% крем) 5 г во влагалище 1 раз в сутки в течение 7 дней	Метронидазол 2 г однократно перорально или 克林дамицин 300 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней

Таблица 5

Схемы лечения КВВ

Лечение неосложненного КВВ	Лечение рецидивирующего КВВ
Клотримазол – вагинальные таблетки 500 мг однократно или 200 мг 1 раз в день в течение 3 дней Флуконазол 150 мг внутрь однократно	Флуконазол 150 мг внутрь 3 дозы с интервалом 72 ч или азолы для местного применения в течение 10–14 дней (клотримазол, эконазол, сертаконазол). Затем проводится поддерживающее лечение в течение 6 мес: флуконазол 150 мг один раз в неделю или клотримазол 500 мг во влагалище 1 раз в неделю

необходимо проведение лабораторного исследования клинического материала влагалища. В табл. 3 представлены методы лабораторной диагностики вагинальных инфекций и интерпретация их результатов в норме и при наличии патологии. Однако надо помнить, что для установления этиологии неспецифического вагинита необходимо исключение ИППП, других вагинальных инфекций и проведение бактериологического исследования.

Лечение вагинальных инфекций

Лечение БВ при отсутствии клинических проявлений не проводится, за исключением следующих клинических ситуаций: беременность, предстоящее введение ВМС, необходимость инвазивных гинекологических манипуляций. Указанные клинические ситуации у пациенток с асимптомным БВ и при наличии симптомов являются показанием для проведения лечения (табл. 4).

Лечение кандидозного вульвовагинита проводится при наличии клинических симптомов заболевания и обнаружении *Candida spp.* при лабораторном обследовании (табл. 5).

Лечение инфекции, вызванной *T.vaginalis*, осуществляется во всех случаях обнаружения простейших. Половым партнерам также назначается лечение независимо от наличия/отсутствия у них субъективных симптомов трихомониаза. Рекомендуемые схемы лечения:

1. Метронидазол 2 г внутрь однократно (имеются данные о 5% распространенности штаммов *T.vaginalis*, устойчивых к метронидазолу. В подобных клинических ситуациях эффективен метронидазол в более высоких дозах, подбираемых индивидуально) *или*

2. Метронидазол 500 мг внутрь два раза в сутки – 7 дней (метронидазол в виде геля интравагинально при трихомонадном вагините не эффективен).

Лечение неспецифического вагинита осуществляется с учетом этиологии воспалительного процесса. Возможно использование системных антимикробных препаратов, однако предпочтительнее применять моно- или поликомпонентные местнодействующие лекарственные средства. Среди последних следует выделить вагинальные капсулы Полижинакс, в состав которых входят: неомицина сульфат (35 000 МЕ), полимиксина В сульфат (35 000 МЕ) и нистатин (100 000 МЕ). Антибактериальные компоненты препарата Полижинакс оказывают бактерицидное действие как на грамположи-

тельные, так и на грамотрицательные микроорганизмы (*Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *E.coli.*, *Proteus vulgaris*, *U.urealyticum* и др.), а также фунгицидное действие на *C.albicans* и некоторые другие грибы. Диметикон позволяет быстро и равномерно распределить лекарство в складках влагалища, обладает защитным, противозудным действием, усиливает местное действие компонентов препарата, полностью исключая системные эффекты входящих в состав лекарств. Экспциентный состав также обладает трофическим, восстанавливающим и противовоспалительным действием (без использования гормональных компонентов). Препарат Полижинакс имеет широкий спектр антибактериального действия, лечебный эффект достигается быстро, при этом препарат не оказывает подавляющего воздействия на лактобациллы, местный и общий иммунитет.

Применение Полижинакса показано при лечении БВ, кандидозного и смешанного вульвовагинита. В настоящее время появилась новая лекарственная форма препарата, предназначенная для девочек и подростков, в виде мягких капсул – Полижинакс вирго. Лекарственная суспензия препарата, имеющая рН 4,8, легко вводится во влагалище без риска повреждения девственной плевы, при этом осуществляется аппликация Полижинакса вирго на область вульвы. Предлагаются и другие методы терапии неспецифического вагинита. В частности, в двойном слепом исследовании продемонстрирована эффективность применения вагинальных препаратов витамина С для лечения неспецифического вагинита [22].

В настоящее время обсуждается вопрос о возможности коррекции микробиоценоза влагалища после завершения лечения вагинальных инфекций. Несмотря на доказанную эффективность пробиотиков для профилактики диареи после лечения антибактериальными препаратами [23, 24], применение внутрь и интравагинально штаммов *Lactobacillus rhamnosus* у 278 женщин для лечения и профилактики вульвовагинитов не было эффективным [25, 26]. Однако имеются и обнадеживающие результаты, полученные в двух рандомизированных исследованиях: применение при различных вагинальных инфекциях (БВ, КВВ и трихомонадный вагинит) *Lactobacillus acidophilus* в сочетании с низкими дозами эстриола продемонстрировало статистически достоверное уменьшение клинических симптомов и восстановление состояния вагинального микробиоценоза [27, 28].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Larsen B. Microbiology of the female genital tract // *Obstetric and Gynecologic Infections Diseases* / J. Pastorek (ed.). New York: Raven Press, 1994. P. 11–26.
- Eschenbach D.A., Davick P.R., Williams D.L. et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis // *J. Clin. Microbiol.* 1989. Vol. 27. P. 251–256.
- Meads P.B. Epidemiology of bacterial vaginosis // *Am.J. Obstet. Gynecol.* 1993. Vol. 169. P. 446–449.
- Schmidt H., Hansen J.G. Bacterial vaginosis in a family practice population // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000. Vol. 79. P. 999–1005.
- Schwebke J.R., Morgan S.C., Weiss H.L. The use of sequential self-obtained vaginal smears for detecting changes in the vaginal flora // *Sex Transm. Dis.* 1997. Vol. 24. P. 236–239.
- Burbone F., Louw W.C., Alexander W.J. A followup study of methods of contraception, sexual activity, and rates of trichomoniasis, and bacterial vaginosis // *Am.J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 163. P. 510–514.
- Avonts D., Sercu M., Heyerick P. et al. Incidence of uncomplicated genital infections in women using and contraception or an intrauterine device a prospective study // *Sex Transm. Dis.* 1990. Vol. 17. P. 23–29.
- Hawes S.E., Hiller S.L., Benedeni J. et al. Hydrogen peroxide-producing *Lactobacilli* and acquisition of vaginal infections // *J. Infect. Dis.* 1996. Vol. 174. P. 1058–1063.
- Hiller S.L., Nugent R.P., Eschenbach D.A. et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. P. 1737–1742.
- Soper D.E., Bump R.C., Hurt W.G. Bacterial vaginosis and trichomoniasis vaginitis are risk factors for cuff cellulitis after abdominal hysterectomy // *Am.J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 163. P. 1016–1021.
- Penney G.C., Thompson M., Norman J. et al. A randomized comparison of strategies for reducing infective complications of induced abortion // *Br.J. Obstet. Gynaecol.* 1998. Vol. 105. P. 599–604.
- Доказательная медицина: ежегодный международный справочник / пер. с англ. Вып. 2, часть 5. М.: Медиа Сфера, 2003.
- Sobel J.D., Faro S., Force R.W. et al. Vulvovaginal candidiasis epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations // *Am.J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 178. P. 203–211.
- Sobel J.D. Vulvovaginal candidiasis // *Sexually transmitted diseases* / R.R. Holmes et al. (eds.). 3rd ed. N-Y: McGraw-Hill, 1999. P. 629–639.
- Sobel J.D. Management of patients with recurrent vulvovaginal candidiasis // *Drugs.* 2003. Vol. 63. P. 1059–1066.
- Foxman B. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis risk factors // *Am.J. Public Health.* 1990. Vol. 80. P. 329–331.
- Geiger A.M., Foxman B., Sobel J.D. Chronic vulvovaginal candidiasis characteristics of women with *Candida albicans*, *C. glabrata* and no *Candida* // *Genitourin Med.* 1995. Vol. 71. P. 304–307.
- Geiger A.M., Foxman B., Gillespie B.M. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis among university students // *Am.L. Public Health.* 1995. Vol. 85. P. 1146–1148.
- Доказательная медицина: ежегодный международный справочник / пер. с англ. Вып. 2, часть 4. М.: Медиа Сфера, 2003.
- Duerr A., Heilig C., Meikle S. et al. Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women: risk factors and severity // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 101. P. 548–556.
- McClelland R., Lavreys L., Katingima C. et al. Contribution of HIV-1 infection to acquisition of sexually transmitted disease: a 10-year prospective study // *J. Infect. Dis.* 2005. Vol. 191. P. 333–338.
- Petersen E.E., Magnani P. Efficacy and safety of vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis; a randomized, double blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004. Vol. 117. P. 70–75.
- Hickson M., D'Souza A.L., Muthu N. et al. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhea associated with antibiotics: randomized double blind placebo controlled trial // *BMJ.* 2007. Vol. 335. P. 80.
- D'Souza A.L. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis // *BMJ.* 2002. Vol. 324. P. 1361.

ПОЛІЖИНАКС

Склад: 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

Показання. Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед 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 днів, профілактичний курс – 6 днів. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.

Особенности тактики ведения пациенток с эктопией шейки матки на тлі аеробного вагініту

Ю.Ю. Мазур, В.І. Пирогова

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Дисбіотичні процеси у піхві, зокрема аеробний вагініт (АВ), тісно пов'язані з порушеннями місцевого імунного статусу, перешкоджають фізіологічній метаплазії цервікального епітелію, а також створюють сприятливі умови для приєднання інфекцій, що передаються статевим шляхом, зокрема вірусу папіломи людини. Цей комплекс порушень є одним із визначальних факторів як тривалого ускладненого перебігу ектопії шийки матки (ЕШМ), так і її рецидивування.

Мета дослідження: оптимізація тактики лікування пацієнток з ЕШМ, ускладненою АВ.

Матеріали та методи. Здійснено комплексне обстеження та лікування 70 жінок репродуктивного віку (18–49 років), у яких перебіг ЕШМ ускладнився наявністю АВ. Усім пацієнткам проведено анкетування з вивченням репродуктивного анамнезу, бактеріоскопічне, цитологічне дослідження, просту та розширену кольпоскопію, рН-метрію вагінального вмісту, дослідження мікробіоти піхви. Сліпим методом, залежно від схеми лікування, пацієнток було розподілено на дві групи. У 1-у групу (основна, n=35) увійшли пацієнтки, лікування яких здійснювали за запропонованою нами схемою: на I етапі пацієнткам було призначено вагінальні супозиторії на основі декспантенолу та хлоргексидину біглоконату – по 1 супозиторію інтравагінально двічі на день та комплексний мультиштамовий пробіотик – по 1 капсулі двічі на день протягом 2 тиж. На II етапі було призначено песарії на основі *Triticum vulgare* за схемою – по 1 песарію інтравагінально на ніч 10 днів на місяць (з початком використання відразу після завершення чергової менструації) протягом 3 міс. У 2-у групу (група порівняння, n=35) увійшли жінки, які отримували лікування згідно з чинними рекомендаціями МОЗ України. У 3-ю групу (контрольна, n=30) включено умовно здорових жінок, що звернулись з метою планового профілактичного гінекологічного огляду.

Результати. Клінічне оцінювання ефективності I етапу лікування засвідчило редукцію скарг пацієнток обох досліджуваних груп у 100% випадків. Як після I, так і після II етапу запропонованої нами схеми лікування виявлено ефективну деконтамінацію слизових оболонок піхви, умовно-патогенних мікроорганізмів не було висіяно у діагностично значущих титрах, кількість лейкоцитів та значення рН вагінального секрету нормалізувались, а середня сума балів за шкалою G. Donders та співавторів засвідчила відсутність ознак АВ у пацієнток основної групи. Показників цитологічної норми за Папаніколау було досягнуто у 91,43±7,43% жінок основної групи та 71,43±7,64% – групи порівняння (p<0,05); за системою Bethesda (2001) – у 97,14±2,82% пацієнток 1-ї групи та 80,00±6,76% пацієнток 2-ї групи (p<0,05). Після II етапу лікування середня площа ЕШМ достовірно (p<0,05) зменшилась у пацієнток основної групи порівняно із 2-ю групою (на 32,68% порівняно із середньою площею до лікування). У 5 (14,29%) пацієнток основної групи та 2 (5,71%) пацієнток групи порівняння під час контрольної кольпоскопії після завершення лікування ЕШМ виявлено не було.

З **висновком.** У частини жінок фізіологічна ектопія шийки матки (ЕШМ) з початком статевого життя ускладнюється розвитком дисбіотичних процесів піхви та вагінітом, що створює несприятливі умови для епітелізації шийки матки і водночас підвищує ризик інфікування інфекціями, що передаються статевим шляхом, зокрема вірусом папіломи людини. Патогенетично обґрунтованими у даному випадку є, у першу чергу, терапевтичні заходи, спрямовані на нормалізацію мікробіоти піхви, реколонізацію її лактофлорою та створення сприятливих умов для фізіологічної епітелізації шийки матки. Запропонована нами схема лікування (комплексне застосування вагінального антисептика у поєднанні із пробіотиком та на наступному етапі – препаратом репаративної дії) дозволила редукувати скарги, усунути ознаки аеробного вагініту, нормалізувати стан мікробіоти піхви, зменшити площу ЕШМ та у 14,29% випадків – досягнути повної епітелізації шийки матки.

Ключові слова: ектопія шийки матки, аеробний вагініт, мікробіота піхви, сутозиторії піхвові, пробіотик.

Ектопія шийки матки (ЕШМ) є частою знахідкою у жінок репродуктивного віку під час рутинного гінекологічного огляду. ЕШМ не потребує жодних інтервенцій у разі безсимптомного перебігу, наявності показників цитологічної, кольпоскопічної норми і, безумовно, нормоценозу піхви.

Нормоценоз піхви є однією з основних передумов фізіологічної епітелізації ЕШМ. Як відомо, левову частку мікробіоти піхви у нормі становлять палички Doderlein, що об'єднують три основні групи анаеробів: лактобацили, біфідобактерії та пропіоновокислі бактерії [1].

Лактобацилам (найчастіше визначають представників видів *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. jensenii*, у нормі – 10^8 – 10^9 КУО/мл) притаманна здатність до:

- активного розмноження у вагінальному секреті;
- адгезії на поверхні епітеліоцитів;
- ферментування глікогену з накопиченням органічних кислот;
- синтезування перекису водню, лізоциму, бактеріоцинів;
- стимулювання місцевого імунітету [2].

Вагінальні біфідобактерії (*B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. adolescentis*, у нормі – 10^5 – 10^7 КУО/мл), як і лактобацили, здатні до адгезії на епітелії, зброджувати глікоген з утворенням органічних кислот, синтезувати антимікробні метаболіти, стимулювати місцевий імунітет. Установлено, що вагінальні біфідобактерії ефективно пригнічують ріст гарднерел, стафілококів, ешерихій, клебсієл, грибів та інших умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ) [2].

Присутні у вагінальній мікробіоті пропіоновокислі бактерії (*P. freudenreichii* і *P. acidipropionici*, у нормі – 10^4 –

Мікроскопічні діагностичні критерії АВ [10]

Бали	Лактобацилярний ступінь	Кількість лейкоцитів	Частка «токсичних» лейкоцитів	Фонова флора	Частка парабазальних епітеліоцитів
0	I та IIa	10	Відсутні/ поодинокі	Не виражена / цитоліз	Відсутні / <1%
1	IIb	>10 та ≤10 на 1 клітину епітелію	50%	Дрібні колиформні бацили	≤10%
2	III	10/клітину епітелію	50%	Коки / бактерії формують ланцюжки	>10%

10⁶ КУО/мл) активно зброджують глікоген з утворенням пропіонової і оцтової кислот, що володіють здатністю пригнічувати ріст УПП. Окрім того, пропіоновокислі бактерії мають антиоксидантні, антимутагенні, антиканцерогенні та імуностимулювальні властивості [2–4].

Кисле середовище (рН у межах 4,0–4,5), що підтримується бактеріями вагінального мікробіому і є непридатним для життєдіяльності більшості інфектів, водночас створює і сприятливі умови для епітелізації ЕШМ. Так, резервні клітини циліндричного епітелію під впливом кислого середовища у піхві втрачають свою секреторну активність та трансформуються у недиференційований регенеративний епітелій, який у подальшому шляхом метаплазії «дозріває» до багат шарового плоского епітелію [5].

Проблема порушень біоценозу піхви набуває особливої актуальності з огляду на те, що в останнє десятиріччя відзначається тенденція до збільшення частки інфекційно-запальних захворювань піхви, спричинених УПП, що нерідко створює труднощі під час проведення оцінювання результатів обстеження та визначення доцільності обраної тактики лікування [6, 7].

Одним із таких захворювань є аеробний вагініт (АВ) – інфекційно-запальне захворювання піхви та вульви, спричинене дією УПП (*E. coli*, *Enterobacteraceae*, *Streptococcus* spp. і *Staphylococcus* spp. та ін.), що мають кишкове походження і, колонізуючи піхву, зумовлюють порушення її біоценозу [8, 9]. АВ виявляють у 8–11% вагітних та 5–24% жінок, які звертаються до лікаря з приводу наявності «вагінальних» скарг [10].

Дисбіотичні процеси у піхві, зокрема АВ, тісно пов'язані з порушеннями місцевого імунного статусу, перешкоджають фізіологічній метаплазії цервікального епітелію, а також створюють сприятливі умови для приєднання інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), зокрема вірусу папіломи людини (ВПЛ). Цей комплекс порушень є одним із визначальних факторів як тривалого ускладненого перебігу ЕШМ, так і її рецидивування у подальшому, що зумовлює актуальність даного дослідження.

Мета дослідження: оптимізація тактики лікування пацієнтки з ЕШМ, ускладненою АВ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 70 жінок репродуктивного віку (18–49 років). Критерії включення:

- наявність ЕШМ, верифікованої за даними кольпоскопічного і/або морфологічного дослідження;
- діагностований АВ.

Діагноз АВ встановлювали на підставі наступних критеріїв:

- наявність бактеріального вагініту (гіперемія слизових оболонок піхви, збільшення кількості вагінальних виділень з неприємним запахом та зміною забарвлення, диспареунія, лейкоцитоз при бактеріоскопічному дослідженні ≥10 лейкоцитів на 1 клітину епітелію);

- рН вагінальних виділень >4,5;
- виявлення у вагінальному секреті *E. coli*, *E. faecalis*, *S. agalactiae*, *S. aureus* або їхніх асоціацій.

Згідно із запропонованою G. Donders та співавторами [10] системою стадіювання (табл. 1) діагностували відсутність (<3 балів), легкий (3–4 бали), середній (5–6 балів) та тяжкий ступені АВ (≥6 балів). У даній системі зазначено чотири лактобацилярних ступеня:

- I ступінь передбачає наявність численних плеоморфних лактобацил за відсутності інших бактерій;
- IIa ступінь – лактобацили займають домінуюче положення, однак наявна й інша змішана флора;
- IIb ступінь – частка лактобацил різко знижена за рахунок зростання числа інших бактерій;
- III ступінь – лактобацили визначаються у незначній кількості або відсутні, відзначається надмірний ріст інших бактеріальних морфотипів.

Критерії виключення:

- наявність вагініту іншої (змішаної) етіології;
- діагностовані ІПСШ і/або запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ);
- наявність передракових захворювань шийки матки;
- вагітність, підозра на вагітність (аменорея ≥6 тиж) та лактація.

Усім пацієнткам проведено анкетування з ретельним вивченням репродуктивного анамнезу, бактеріоскопічне, цитологічне дослідження. Для контролю стану шийки матки пацієнткам проводили просту та розширену кольпоскопію на апараті МК-300 (Україна) зі збільшенням ×10 з використанням програми MEDVisor; рН-метрію вагінального середовища виконували за допомогою діагностичних тест-смужок CITOLAB pH (ООО «Фармаско»). За нормальні значення вагінального рН приймали діапазон 4,0–4,4 (колір тестової зони жовто-помаранчевий). Дослідження мікробіоти піхви здійснювали за допомогою A.F. GENITAL SYSTEM. Система дозволяла виявляти, напівкількісно підраховувати, попередньо ідентифікувати і визначати чутливість до антибіотиків *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum*, виявляти та ідентифікувати *Trichomonas vaginalis*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp./*Providencia* spp., *Pseudomonas* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus agalactiae* (Group B) і *Candida* spp.

У подальшому сліпим методом було сформовано три групи жінок:

- 1-а група (основна, n=35) – пацієнтки, лікування яких здійснювали за запропонованою нами схемою;
- 2-а група (група порівняння, n=35) – жінки, які отримували лікування згідно з чинними рекомендаціями МОЗ України;
- 3-я група (контрольна, n=30) – умовно здорові жінки, що звернулись з метою планового профілактичного гінекологічного огляду.

Клінічна характеристика обстежуваних жінок

Показник	Контрольна група (1)	Основна група (2)	Група порівняння (3)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Вік, роки	26,07±1,55	28,23±1,48	29,74±1,4	0,32	0,08	0,46
Вагітність:	1,23±0,17	1,63±0,22	1,83±0,25	0,16	0,06	0,56
– пологи, %	1,07±0,10	1,03±0,21	1,06±0,17	0,87	0,96	0,92
– артифіційні аборти, %	6,67±4,55	14,29±5,91	17,14±6,37	0,31	0,19	0,74
– мимовільні викидні, %	3,33±3,28	14,29±5,91	17,14±6,37	0,11	0,06	0,74
Менархе, роки	13,30±0,15	13,57±0,17	13,49±0,16	0,23	0,39	0,72
Перенесені гінекологічні захворювання в анамнезі, %	13,33±6,21	42,86±8,36	34,29±8,02	0,01*	0,04*	0,46
Екстрагенітальна патологія, %	16,67±6,80	45,71±8,42	40,00±8,28	0,01*	0,03*	0,63
Дисбіоз піхви в анамнезі, %	20,00±7,30	77,14±7,10	68,57±7,85	<0,001*	<0,001*	0,42
Обтяжений алергологічний анамнез, %	-	5,71±3,92	8,57±4,73	-	0,08	0,64

Примітка. * – Статистично достовірні рівні довірчої значущості (p<0,05).

Групи були зіставні, вірогідно між собою не відрізнялися (p>0,05).

Запропонована схема лікування включала два етапи. На I етапі здійснювали корекцію стану мікробіоти піхви: пацієнткам було призначено вагінальні супозиторії на основі декспантенолу (D-пантенолу) – 0,1 г та хлоргексидину біглюконату (0,016 г) – по 1 супозиторію інтравагінально двічі на день та комплексний мультиштамовий пробіотик (основні діючі речовини: *Lactobacillus acidophilus* – 2,0×10⁹ КУО, *Lactobacillus rhamnosus* – 2,0×10⁹ КУО, *Lactobacillus casei* – 1,0×10⁹ КУО, *Lactobacillus reuteri* – 2,0×10⁹ КУО, *Lactobacillus plantarum* – 1,0×10⁹ КУО, *Lactobacillus fermentum* – 1,0×10⁹ КУО, *Bifidobacterium bifidum* – 1,0×10⁹ КУО) – по 1 капсулі двічі на день протягом 2 тиж. На час лікування пацієнткам було рекомендовано використовувати бар'єрні методи контрацепції (презервативи).

На II етапі з метою створення оптимальних умов для епітелізації ЕШМ було призначено пєсарії на основі *Triticum vulgare* (екстракт пшениці звичайної; екстрагент: вода – 600 мг) за схемою – по 1 пєсарію інтравагінально на ніч 10 днів на місяць (з початком використання відразу після завершення чергової менструації) протягом 3 міс.

Хлоргексидину біглюконат чинить бактерицидну, фунгіцидну дію у поєднанні зі здатністю зберігати активність та ефективну концентрацію у присутності біологічних субстратів. Механізм дії хлоргексидину базується на його здатності змінювати властивості клітинної мембрани мікроорганізму внаслідок дезагрегації ліпопротеїнової мембрани бактерії катіонами дисоційованої солі хлоргексидину з подальшим порушенням осмотичної рівноваги і втратою калію та фосфору клітиною [11].

Хлоргексидин активний щодо грамозитивних та грамнегативних бактерій: *Chlamidia* spp., *Ureaplasma* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Chlamidia* spp., дріжджів, дерматофітів, найпростіших (*Trichomonas vaginalis*); слабоактивний щодо деяких штамів *Pseudomonas* spp., *Proteus* spp., а також кислотостійких форм бактерій, спор бактерій, грибів, вірусів.

Декспантенол, потрапляючи у клітини, швидко трансформується у пантотенову кислоту, компонент есенціального коензиму А (CoA), що відіграє центральну роль у метаболізмі кожної клітини. Як результат, декспантенол стимулює регенерацію слизових оболонок, нормалізує клітинний метаболізм, прискорює мітози та збільшує міцність

колагенових волокон. Має регенерувальну, вітамінізуючу та протизапальну дію.

Екстракт *Triticum vulgare* за рахунок вмісту активних олігосахаридів (третицин, фруктозан та ін.) стимулює синтез мРНК і ДНК у лімфоцитах та фібробластах, а також хемотаксис і дозрівання останніх, значно підвищуючи їхній індекс, що має вирішальне значення у процесах репарації [12].

Оцінювання стану мікробіоти піхви та динаміки змін шийки матки здійснювали після наступної менструації після завершення кожного з етапів лікування, і воно включало бактеріоскопічне, цитологічне дослідження, визначення рН вагінального вмісту, дослідження мікробіоти піхви та кольпоскопію. Аналіз графічних зображень здійснювали за допомогою Adobe Photoshop. Площу виділеної ділянки обчислювали за наступною формулою:

$$S = \frac{6,4516 \times N}{r^2}$$

де S – площа, см²; N – кількість пікселів у масці (виділеному об'єкті); r – роздільність растра, ррi*.

Примітка. * – У випадку, якщо роздільність r задано у рх/см, множити на коефіцієнт 6,4516 не потрібно (1 sqin=6,4516 см²).

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили за допомогою Statistica 10 (Statsoft, USA) з використанням t-критерію Стьюдента. Відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95% (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було ретельно вивчено репродуктивний, алергологічний анамнез та структуру екстрагенітальної патології в усіх жінок, позаяк встановлено, що у виникненні АВ мікробний фактор відіграє таку саму роль, як і стан макроорганізму, а також ті обставини, які змінюють його імунобіологічні властивості [13].

До факторів ризику найчастіше належать:

- порушення обміну речовин;
- загальні інфекційні захворювання;
- аліментарний фактор;
- хронічні стресові ситуації;
- токсичний вплив деяких лікарських речовин (антибіотики, цитостатичні препарати, антациди, глюкокортикоїди);
- різні екстрагенітальні захворювання;

Результати додаткових методів обстеження жінок досліджуваних груп

Метод дослідження	Контрольна група (1)	Основна група (2)	Група порівняння (3)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Цитологічний: за Папаніколау:						
I тип, %	86,67±6,21	20,00±6,76	22,86±7,10	<0,001*	<0,001*	0,77
IIA тип, %	10,00±5,48	54,29±8,42	45,71±8,42	<0,001*	0,001*	0,47
IIB тип, %	3,33±3,28	25,71±7,39	31,43±7,85	0,01*	0,002*	0,60
IIIA тип, %	-	-	-	-	-	-
IIIB тип, %	-	-	-	-	-	-
за Bethesda (2001):						
NILM, %	96,67±3,28	74,29±7,39	68,57±7,85	0,01*	0,002*	0,60
ASC-US, %	3,33±3,28	25,71±7,39	31,43±7,85	0,01*	0,002*	0,60
LSIL, %	-	-	-	-	-	-
HSIL, %	-	-	-	-	-	-
Бактеріоскопічний: тип флори:						
паличковий, %	83,33±6,80	57,14±8,36	60±8,28	0,02*	0,03*	0,81
коковий, %	10,00±5,48	8,57±4,73	8,57±4,73	0,84	0,84	1,00
змішаний, %	6,67±4,55	34,29±8,02	31,43±7,85	0,004	0,01	0,80
лейкоцити, у полі зору	9,87±1,19	31,14±4,62	43,49±4,93	<0,001*	<0,001*	0,07
pH вагінального секрету	4,06±0,11	5,60±0,16	5,93±0,11	<0,001*	<0,001*	0,09
Сума балів за шкалою G. Donders та співавторів [10]	1,93±0,15	5,63±0,31	6,11±0,15	<0,001*	<0,001*	0,17

Примітка: * – Статистично достовірні рівні довірчої значущості (p<0,05).

– ускладнений перебіг вагітності та пологів (гестоз, наявність швів на шийці матки, перенесені ЗЗОМТ, тривалі пологи та безводний проміжок, часті вагінальні дослідження, велика крововтрата і неадекватність її компенсації, оперативне розродження);

– несприятлива санітарно-епідеміологічна обстановка у стаціонарі;

– особливості сексуального життя (велика кількість статевих партнерів, висока частота ороегенітальних і ректогенітальних статевих контактів, статеві стосунки під час менструації) [14].

Під час аналізу даних репродуктивного анамнезу привертає увагу значна частка гінекологічної патології у пацієнток з АВ – майже у кожній третій в анамнезі було зафіксовано те чи інше захворювання органів репродукції (з них 37,50% становили ЗЗОМТ) – утричі частіше, ніж у жінок групи контролю (p<0,05).

Порівняно із жінками контрольної групи у пацієнток з АВ майже втричі частіше (p<0,05) була діагностована і екстрагенітальна патологія (найчастіше виявляли анемію – у 37,21% та інфекційні захворювання (грип, ГРВІ понад 3 разів на рік) – у 16,28% випадків відповідно).

Хоча б один раз дисбіоз піхви в анамнезі діагностували у 20,00% жінок групи контролю і, що показово, майже у 4 рази частіше – у пацієнток з АВ (p<0,001) (табл. 2). Висока частота рецидивування АВ пов'язана з формуванням стійкої патологічної біоплівки. Нераціональне застосування антибіотикотерапії під час лікування попередніх епізодів АВ призводить до підвищення антибіотикорезистентності, що не дозволяє елімінувати асоціації УПМ, які, у свою чергу, пригнічують ріст лактобацил [15].

Діагностичними критеріями АВ є гіперемія слизової оболонки піхви, наявність вагінальних виділень зміненого, жовтого кольору з неприємним, гнилісним запахом, свербіж, диспареунія.

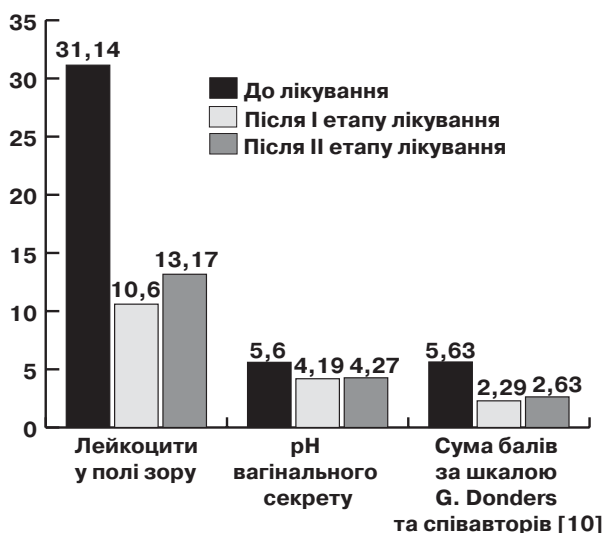
Під час лабораторних досліджень виявлено помірний дефіцит лактобактерій, наявність лейкоцитів (гранулоци-

тів) у вагінальних виділеннях (10 та більше лейкоцитів на 1 епітеліальну клітину), парабазальні епітеліальні клітини. Відзначено підвищення рівня рН до лужних показників (>4,5, часто >6) за рахунок зниження концентрації молочної кислоти у вагінальному секреті, Whiff-тест (аміно-тест) негативний. Також визначено високі рівні прозапальних цитокінів (L-6, L-1β), що зумовлено наявністю вираженої імунної відповіді [6, 9, 16].

Усі пацієнтки з діагностованим АВ скаржились на надмірні виділення з піхви жовтуватого кольору з неприємним запахом, диспареунія турбувала 4,29% пацієнток; контактні кровомазання, пов'язані ймовірно з наявністю ЕШМ, відзначили 5,71% жінок.

Цитологічну норму (за Папаніколау) діагностовано у 76,67% жінок контрольної групи і лише у кожній п'ятій пацієнтки з АВ (p<0,001). Натомість у близько половини пацієнток з АВ виявлено ПА тип мазка (запальні зміни клітин, незначне збільшення їхніх ядер, поява метаплазованого епітелію), ПБ тип мазка (цитологічні ознаки проліферації, гіперкератозу, метаплазії) виявлено лише у 3,33% жінок групи контролю і майже у 9 разів частіше – у пацієнток з АВ (p<0,05).

Під час аналізу результатів цитологічного дослідження за системою Bethesda (2001) відзначено подібну тенденцію. Так, у 96,67% жінок групи контролю було діагностовано клас мазка NILM (відповідає варіанту норми, негативний щодо інтраепітеліального ураження чи злоякісності). Цей клас переважав і у пацієнток з АВ, проте визначався достовірно (p<0,05) рідше. Заслугує уваги і той факт, що клас ASC-US (описує наявність атипичних клітин неясної етіології, що у даному випадку відобразало ознаки проліферації та реактивного стану епітелію у відповідь на вплив сторонніх агентів) було діагностовано, як мінімум, у кожній четвертій пацієнтки з АВ, достовірно (p<0,05) частіше, ніж у жінок групи контролю. Ознак CIN (класи LSIL, HSIL за системою Bethesda (2001), IIIA, IIIB тип за Папаніколау) не було виявлено в жодній із обстежуваних жінок.



Мал. 1. Оцінка ефективності лікування АВ у пацієнок основної групи

За результатами даних бактеріоскопічного дослідження виявлено, що домінуючим типом мікрофлори в усіх жінок був паличковий, однак у пацієнок з АВ його відзначали достовірно ($p < 0,05$) рідше. Частка кокового типу флори в усіх обстежених жінок була приблизно однаковою і поміж групами достовірно не відрізнялась, натомість змішаний тип флори у пацієнок з АВ визначали у 5 разів частіше, ніж у жінок групи контролю ($p < 0,05$).

У жінок контрольної групи під час бактеріоскопічного дослідження у середньому виявляли $9,87 \pm 1,19$ лейкоцитів у полі зору, натомість у пацієнок з АВ цей показник був у 6 разів вищий ($p < 0,001$).

Під час рН-метрії вагінального вмісту у пацієнок з АВ виявлено типове зміщення рН піхвового секрету у лужний бік, причому значення цього показника у даного контингенту пацієнок було достовірно ($p < 0,001$) вищим порівняно із таким у жінок групи контролю.

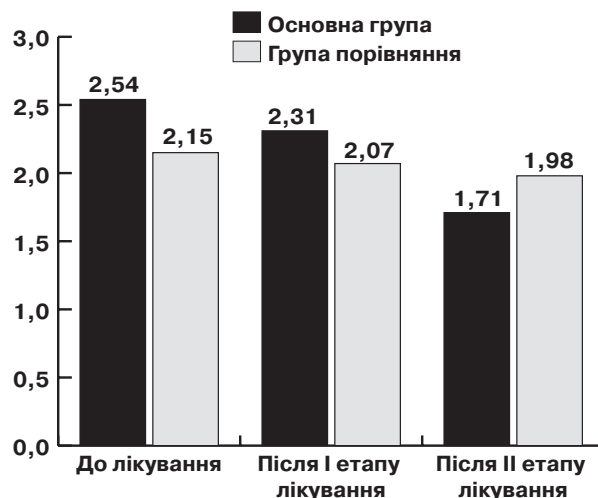
Під час оцінювання АВ за шкалою G. Donders та співавторів [10] у пацієнок діагностовано перебіг середнього ступеня тяжкості (табл. 3).

Під час аналізу структури висіяної флори було відзначено, що у пацієнок з АВ найчастіше визначали *S. aureus* ($35,86 \pm 3,98\%$), дещо рідше – *E. faecalis* ($32,41 \pm 3,89\%$), *E. coli* – у $16,55 \pm 3,09\%$ випадків, найрідше – *S. agalactiae* ($15,17 \pm 2,98\%$).

У $58,57 \pm 4,69\%$ випадків у даної когорти пацієнок висівали 2 чи більше наведених вище інфектів одночасно. Таку тенденцію підтверджують і інші дослідження, що дозволило дослідникам спростувати теорію моноінфекції та вважати актуальним полімікробний характер АВ [17].

Під час кольпоскопії окрім ознак, типових для ЕШМ (наявність призматичного епітелію на вагінальній порції шийки матки у формі острівців гронаподібних утворень різних розмірів із сосочковою поверхнею яскраво-червоного кольору; у разі оброблення 5% розчином оцтової кислоти такі ділянки дещо біліли, проба Шиллера – слабопозитивна), відзначено набряк та гіперемію слизової оболонки шийки матки та піхви, розширені субепітеліальні судини. Мозаїки, пунктації виявлено не було.

Клінічне оцінювання ефективності I етапу лікування засвідчило редукцію скарг пацієнок обох досліджуваних груп у 100% випадків. Відзначимо, що як після I, так і після II етапу запропонованої нами схеми лікування виявлено ефективну



Мал. 2. Динаміка площі ЕШМ у пацієнок досліджуваних груп після проведеного лікування, см²

деконтамінацію слизових оболонок піхви, УПМ не висіяно у діагностично значущих титрах, кількість лейкоцитів та значення рН вагінального секрету нормалізувались, а середня сума балів за шкалою G. Donders та співавторів [10] засвідчила відсутність ознак АВ у пацієнок основної групи (мал. 1).

Заслугує на увагу і динаміка стану шийки матки після проведеного лікування. Показників цитологічної норми за Папаніколау було досягнуто у $91,43 \pm 7,43\%$ жінок основної групи та $71,43 \pm 7,64\%$ – групи порівняння ($p < 0,05$); натомість під час оцінювання за термінологічною системою Bethesda (2001) – у $97,14 \pm 2,82\%$ пацієнок 1-ї групи та $80,00 \pm 6,76\%$ пацієнок 2-ї групи відповідно ($p < 0,05$).

Під час кольпоскопії після завершення лікування у всіх пацієнок обох досліджуваних груп відзначено нормалізацію вагінальних виділень, відсутність ознак цервіциту та зменшення площі ЕШМ (мал. 2).

Зафіксовано, що після II етапу лікування середня площа ЕШМ достовірно ($p < 0,05$) зменшилась у пацієнок основної групи порівняно із 2-ю групою (на $32,68\%$ порівняно із середньою площею до лікування). Окрім того, у 5 ($14,29\%$) пацієнок основної групи та 2 ($5,71\%$) пацієнок групи порівняння під час контрольної кольпоскопії після завершення лікування ЕШМ виявлено не було.

ВИСНОВКИ

1. У частини жінок фізіологічна ектопія шийки матки (ЕШМ) з початком статевого життя ускладнюється розвитком дисбіотичних процесів піхви – вагінітою, що створює несприятливі умови для епітелізації ЕШМ і водночас підвищує ризик інфікування ППСШ, зокрема ВПЛ. Патогенетично обґрунтованими у даному випадку є, у першу чергу, терапевтичні заходи, спрямовані на нормалізацію мікробіоти піхви, реколонізацію її лактофлорою та створення сприятливих умов для фізіологічної епітелізації ЕШМ.

2. Запропонована схема лікування (комплексне застосування вагінального антисептика у поєднанні із пробіотиком та на наступному етапі – препарату репаративної дії) дозволила редукувати скарги, усунути ознаки аеробного вагініту, нормалізувати стан мікробіоти піхви, зменшити площу ЕШМ та у $14,29\%$ випадків – досягнути повної епітелізації шийки матки.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується вивчення патоморфологічних та імуногістохімічних особливостей ускладненої ектопії шийки матки.

Особенности тактики ведения пациенток с эктопией шейки матки на фоне аэробного вагинита Ю.Ю. Мазур, В.И. Пирогова

Дисбиотические процессы во влагалище, в частности аэробный вагинит (АВ), тесно связаны с нарушениями местного иммунного статуса, препятствуют физиологической метаплазии цервикального эпителия, а также создают благоприятные условия для присоединения инфекций, передающихся половым путем, в частности вируса папилломы человека. Этот комплекс нарушений является одним из определяющих факторов как длительного осложненного течения эктопии шейки матки (ЭШМ), так и ее рецидивирования.

Цель исследования: оптимизация тактики лечения пациенток с ЭШМ, осложненной АВ.

Материалы и методы. Осуществлено комплексное обследование и лечение 70 женщин репродуктивного возраста (18–49 лет), у которых течение ЭШМ усложнилось наличием АВ. Всем пациенткам проведено анкетирование с изучением репродуктивного анамнеза, бактериоскопическое, цитологическое исследования, простую и расширенную кольпоскопию, рН-метрию влагалищного содержимого, исследование микрофлоры влагалища. Слепым методом, в зависимости от схемы лечения, пациентки были разделены на две группы. В 1-ю группу (основная, n=35) вошли пациентки, лечение которых осуществлялось по предложенной нами схеме: на I этапе пациенткам были назначены вагинальные суппозитории, содержащие декспантенол и дилорексидина биглюконат, – по 1 суппозиторию интравагинально дважды в день и комплексный мультиштаммовый пробиотик – по 1 капсуле два раза в день в течение 2 нед. На II этапе были назначены пессарии, содержащие *Triticum vulgare*, по схеме – по 1 пессарию интравагинально на ночь 10 дней в месяц (с началом приема сразу после завершения очередной менструации) в течение 3 мес. Во 2-ю группу (группа сравнения, n=35) вошли женщины, получавшие лечение согласно действующим рекомендациям Министерства Здравоохранения Украины. В 3-ю группу (контрольная, n=30) включены условно здоровые женщины, обратившиеся с целью планового профилактического гинекологического осмотра.

Результаты. Клиническая оценка эффективности I этапа лечения показала редукцию жалоб пациенток обеих исследуемых групп в 100% случаев. Как после I, так и после II этапа предложенной нами схемы лечения выявлено эффективную деонтоминацию слизистых оболочек влагалища, условно-патогенных микроорганизмов не было высеяно в диагностически значимых титрах, количество лейкоцитов и значение рН вагинального секрета нормализовались, а средняя сумма баллов по шкале G. Donders и соавторов показала отсутствие признаков АВ у пациенток основной группы. Показатели цитологической нормы по Папаниколу были достигнуты у 91,43±7,43% женщин основной группы и 71,43±7,64% – группы сравнения (p<0,05); по системе Bethesda (2001) – у 97,14±2,82% пациенток 1-й группы и 80,00±6,76% пациенток 2-й группы (p<0,05). После II этапа лечения средний размер ЭШМ достоверно (p<0,05) уменьшился у пациенток основной группы по сравнению со 2-й группой (на 32,68% по сравнению со средней площадью до лечения). У 5 (14,29%) пациенток основной группы и 2 (5,71%) пациенток группы сравнения во время контрольной кольпоскопии после завершения лечения ЭШМ обнаружено не было.

Заключение. У части женщин физиологическая эктопия шейки матки (ЭШМ) с началом половой жизни осложняется развитием дисбиотических процессов влагалища и вагинита, что создает неблагоприятные условия для эпителизации шейки матки и одновременно повышает риск инфицирования инфекциями, передающимися половым путем, в частности вирусом папилломы человека. Патогенетически обоснованными в данном случае являются, в первую очередь, терапевтические мероприятия, направленные на нормализацию микрофлоры влагалища, реколонизацию ее лактофлоры и создание благоприятных условий для физиологической эпителизации шейки матки. Предложенная нами схема лечения (комплексное применение вагинального антисептика в сочетании с пробиотиком и на следующем этапе – препарата репаративного действия) позволила редуцировать жалобы, устранить признаки аэробного вагинита, нормализовать состояние микрофлоры влагалища, уменьшить площадь ЭШМ и в 14,29% случаев достичь полной эпителизации шейки матки.

Ключевые слова: эктопия шейки матки, аэробный вагинит, микрофлора влагалища, суппозитории вагинальные, пробиотик.

Features of treatment tactics in patients with cervical ectopy complicated by aerobic vaginitis Yu.Yu. Mazur, V.I. Pyrohova

Dysbiotic processes in the vagina, in particular aerobic vaginitis, are closely related to the local immune status violations, interfere the cervical epithelium physiological metaplasia, and also create favorable conditions for sexually transmitted infections accession, in particular the human papillomavirus. This complex of disorders is one of the determining factors for both the prolonged complicated course of cervical ectopy and its recurrence.

The objective: was to optimize the treatment tactics in patients with cervical ectopy complicated by aerobic vaginitis.

Materials and methods. It was carried out a comprehensive examination and treatment of 70 women of reproductive age (18–49 years) with cervical ectopy complicated by the aerobic vaginitis presence. All patients were questioned with a study of the reproductive anamnesis, bacterioscopic, cytological examination, simple and advanced colposcopy, pH-metry of vaginal environment, vaginal microbiota investigation. Depending on the treatment regimen, the patients were randomly divided into 2 groups. Group 1 (main group, n=35) – included patients treated according to the proposed scheme: on the first stage patients were prescribed vaginal suppositories containing dexpanthenol and chlorhexidine bigluconate – 1 suppository intravaginally twice a day and a complex multi-strain probiotic – 1 capsule twice a day for 2 weeks. On the second stage the patients were prescribed pessaries containing *Triticum vulgare* according to the scheme – 1 pessary intravaginally at night for 10 days a month (with the start of the use immediately after the next menstruation end) for 3 months. Group 2 (comparison group, n=35) – women who received treatment according to the current recommendations of the Ministry of Health of Ukraine. Group 3 (control group, n=30) included conditionally healthy women who have applied for routine preventive gynecological examination.

Results. Clinical evaluation of the treatment first stage effectiveness showed a reduction in the complaints in patients of both study groups in 100% of cases. Both after the first and after the second stage of the proposed treatment scheme effective vaginal mucous membranes decontamination was revealed, conditionally pathogenic bacteria were not found in diagnostically significant titers, the number of leukocytes and the vaginal secret pH were normalized, and the average score on the Donders G. et al. scale showed no signs of aerobic vaginitis in the patients of the main group. The cytological norm of Pap-smear was reached by 91.43±7.43% of main group and 71.43±7.64% of the comparison group women (p<0.05); and in case of evaluation using the Bethesda system (2001) – 97.14±2.82% of group 1 and 80.00±6.76% of group 2 patients (p<0.05). After the second stage of treatment the average size of cervical ectopy significantly (p<0.05) decreased in the patients of the main group compared to group 2 (by 32.68% compared to the average area before treatment). In 5 (14.29%) patients of the main group and 2 (5.71%) patients of the comparison group after the treatment cervical ectopy was not found during the control colposcopy.

Conclusion. In the part of women physiological cervical ectopy with the onset of sexual activity is complicated by the development of the vaginal dysbiotic processes and vaginitis, which create unfavorable conditions for the cervix epithelization and simultaneously increase the risk of sexually transmitted infections, in particular the human papillomavirus infection. Therapeutic measures aimed at normalizing the vaginal microbiota, recolonization of its lactoflora and the creation of favorable conditions for the physiological cervix epithelization are pathogenetically substantiated in this case. The proposed treatment scheme (complex application of vaginal antiseptic in combination with probiotic and on the next stage – of the reparative action drug) made it possible to reduce the complaints, eliminate the signs of aerobic vaginitis, normalize the vaginal microbiota state, reduce the cervical ectopy area, and in 14.29% cases – to achieve complete cervical epithelization.

Key words: cervical ectopy, aerobic vaginitis, vaginal microbiota, vaginal suppositories, probiotic.

Сведения об авторах

Мазур Юлия Юрьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (067) 998-36-58. E-mail: julia.mazur@ukr.net

Пирогова Вера Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (050) 581-94-48

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Янковский Д.С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека / Д.С. Янковский // *Здоровье женщины*. – 2003. – № 4(16). – С. 145–158.
2. Тихомиров А.Л. Пребиотическая коррекция при бактериальном вагинозе / А.Л. Тихомиров, В.В. Казенашев, С.И. Сарсания и др. // *Медицинский совет*. – 2017. – № 2. – С. 66–68.
3. Воробьева Л.И. Пропионовокислые бактерии. – М., 1999. – 300 с.
4. Янковский Д.С. Мультикомпонентные пробиотики группы «Симбитер»: итоги и перспективы биоинженерии в клинической практике / Д.С. Янковский, Г.С. Дымент // *Здоровье женщины*. – 2006. – № 3. – С. 181–188.
5. Русакевич П.С. Эктопии шейки матки (современное состояние проблемы) / П.С. Русакевич, Н.П. Фокина // *Охрана материнства и детства*. – 2006. – № 1(7). – С. 88–93.
6. Зайченко Г.В. Сучасні уявлення про неспецифічні інфекційні захворювання піхви / Г.В. Зайченко, К.О. Степанова, О.С. Сініцина // *Український біофармацевтичний журнал*. – 2014. – № 6. – С. 11–17.
7. Олина А.А. Эпидемиологические и микробиологические аспекты неспецифических инфекционных заболеваний влагалища / А.А. Олина // *Уральский мед. журн.* – 2008. – № 8. – С. 160–163.
8. Кира Е.Ф. Неспецифический вагинит и его влияние на репродуктивное здоровье женщины / Е.Ф. Кира, С.З. Муслимова // *Проблемы репродукции*. – 2008. – № 5. – С. 8–14.
9. Нікітіна І.М. Особливості біоценозу та функціональної активності вагінального епітелію при місцевому лікуванні неспецифічного вагініту / І.М. Нікітіна // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. – 2017. – № 2. – С. 61–66.
10. Donders G. Aerobic vaginitis in pregnancy / G. Donders, G. Bellen, D. Rezeberga // *VJOG*. – 2011. – Vol. 118 (10). – P. 1163–1170. DOI:10.1111/j.1471-0528.2011.03020.
11. Зверьков А.В. Хлоргексидин: прошлое, настоящее и будущее одного из основных антисептиков / А.В. Зверьков, А.П. Зузова // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 279–285.
12. Trejo S.Ó.P. Reepithelization effect of *Triticum vulgare* after cervix cauterization / S.Ó.P. Trejo, R.H. Hurtado, V.J.L. Lópezetal // *Rev. Fac. Med. UNAM*. – 2000. – Vol. 43(3). – P. 84–86.
13. Серов В.Н. Инфекционная патология влагалища / В.Н. Серов // *РМЖ. Мать и дитя*. – 2005. – № 1(13). – С. 39–41.
14. Муслимова С.З. Дифференциальная диагностика и оптимизация лечения нетрансмиссионных инфекций влагалища и вульвы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология». – М., 2008. – 28 с.
15. Буданов П.В. Вульвовагинальные инфекции в постантибиотическую эру. Как избежать агрессии? / П.В. Буданов, А.А. Чурганова, А.Н. Стрижаков и др. // *Медицинский совет*. – 2015. – № 17. – С. 124–131.
16. Kaambo E. Vaginal Microbiomes Associated With Aerobic Vaginitis and Bacterial Vaginosis / E. Kaambo, C. Africa, R. Chambuso et al. // *FrontPublicHealth*. – 2018. – Vol. 6. – P. 1–6. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00078.
17. Олина А.А. Неспецифические инфекционные заболевания влагалища (медико-социальные, этиологические, клинко-диагностические особенности): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология». – П., 2009. – 39 с.

Статья поступила в редакцию 22.05.2018

Регіональна центильна таблиця маси тіла новонародженого для м. Києва та Київської області

В.В. Біла, В.О. Голяновський, В.М. Муравйов

Перинатальний центр м. Києва

Мета дослідження: розроблення регіональної таблиці гестаційних перцентилів маси тіла для новонароджених м. Києва та Київської області.

Матеріали та методи. Дані щодо маси тіла новонароджених були зібрані у Перинатальному центрі м. Києва за період з січня 2016 р. до січня 2017 р. У загальну кількість було включено 5244 живих новонароджених у терміні гестації 40⁺⁰–40⁺⁶ тижнів. Для генерації відсоткових та кривих центильної таблиці був використаний метод стандартного відхилення маси тіла, вираженого як відсоток середньої маси тіла всіх новонароджених, а також центильний калькулятор, розроблений Hadlock та співавторами за підтримки ВООЗ (2008) [24].

Результати. Було побудовано центильну таблицю маси тіла новонароджених залежно від гестаційного віку. Відмінності спостерігались між поточною середньою масою тіла новонароджених для м. Києва та поточними даними ВООЗ. **Заключення.** Установлено зростання середньої маси тіла новонароджених, що, ймовірно, пов'язано з надмірним, незбалансованим харчуванням та призначенням комплексу полівітамінів та біологічно активних речовин під час вагітності. Це свідчить про важливість використання даної центильної таблиці для диференціальної діагностики нормального росту плода від затримки його росту та малого для даного гестаційного віку плода у межах регіону м. Києва.

Ключові слова: затримка росту плода, перцентильна таблиця міста Києва, середня маса тіла новонароджених, перцентильний графік.

Маса тіла під час народження та її залежність від гестаційного віку має пряму корелятивну залежність, що впливає на основні показники перинатальної захворюваності та смертності. Малий для гестаційного віку плід (МГВП) визначається як маса тіла новонародженого менше 10-го перцентилі і є важливим показником, що може свідчити про затримку росту плода (ЗРП) [1, 2]. Перинатальна і дитяча захворюваність та смертність, а також майбутні хронічні захворювання безпосередньо пов'язані із ЗРП [3, 4], тому важливо визначити ЗРП як у клінічних, так і в дослідницьких умовах.

Синдром ЗРП є другою причиною перинатальної смертності після недоношеності. Близько третини дітей із ЗРП, які народилися живими, мають високу вірогідність порушень неврологічного та фізичного розвитку, що потребує тривалого диспансерного нагляду та проведення коригувальної терапії. ЗРП є одним з тих патологічних станів, які потребують інтенсивного нагляду як у допологовий період, так і після пологів [5].

ЗРП представляє собою досить важливу проблему не тільки для сучасного акушерства, але і для низки інших спеціальностей, оскільки події, що стосуються внутрішньо-утробного розвитку плода, як виявилось, заявляють про себе через десятки років.

Установлено, що перинатальні втрати у разі ЗРП істотно залежать від маси тіла дитини під час народження і становлять понад 90% серед недоношених новонароджених (Ігнатко І.В. та співавт., 2006; Сидорова І.С., Боровкова Е.М. та ін., 2006; Суханова Л.П., 2007). Поєднання ЗРП є високим ризиком

не тільки респіраторного дистрес-синдрому, внутрішньошлункових крововиливів, ураження ЦНС у новонароджених, неонатальної смертності, а й підґрунтям для формування патології у наступні періоди життя дитини (Корнілов А.В., 2002; Шабалов Н.П., 2004; Володін М.М., 2005; Яцик Г.В., 2007). Усе це визначає медичну і соціальну значущість проблеми.

Оскільки маса тіла під час народження варіює залежно від расової приналежності, були розроблені регіональні таблиці для більш точного розрахунку показників середньої маси тіла плода [6, 7]. Центильна таблиця – це графік розподілу маси тіла дитини під час народження, що може допомогти клініцистам у виявленні новонароджених, які потребують спостереження, особливого догляду, додаткового годування [8]. Порівняння будь-якого немовляти із середньою масою тіла **у певному регіоні** може бути важливим критерієм для діагностики МГВП та ЗРП, які потребують більш ретельного ведення [6–10]. В епідеміологічних дослідженнях для цього використовують перцентилі маси тіла, які визначають ЗРП та великого для гестаційного віку плода.

Визначення ЗРП має вирішальне значення, оскільки належні оцінювання та ведення можуть забезпечити сприятливий результат. У деяких вагітних фіксують високий ризик обмеження росту плода, хоча значна частка таких випадків виникає у разі наявності екстрагенітальних захворювань [11]. Ріст плода залежить від генетичних, плацентарних та материнських чинників. Вважається, що плід має внутрішній потенціал росту, який за нормальних умов зупиняється до відповідного розміру. ЗРП є другою провідною причиною перинатальної захворюваності та смертності, на першому місці – глибока недоношеність. За оцінками, ЗРП становить приблизно 5% [12, 13]. Проте захворюваність варіює залежно від досліджуваної групи (включаючи її місце проживання) та стандартних кривих росту, що використовують як еталон. Під час оцінювання перинатального результату у новонароджених, маса тіла яких менше 2500,0 г у гестаційному терміні 40 тиж, спостерігається рівень перинатальної смертності у 5–30 разів вище, ніж у немовлят, які народилися на 50-у перцентилі [14–16]. Рівень смертності новонароджених з масою тіла до 1500,0 г від 70 до 100 разів перевищує рівень смертності у новонароджених з масою тіла 3000,0 [17–22]. Тому своєчасна діагностика ЗРП за даними центильних таблиць є одним з головних досягнень сучасного акушерства.

Мета дослідження: розроблення регіональної таблиці гестаційних перцентилів маси тіла для новонароджених м. Києва та Київської області.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на базі Перинатального центру м. Києва за даними реєстру за 2016–2017 рр. Гестаційний вік розраховували у тижнях та днях на підставі першого дня останнього менструального циклу. Для жінок з нерегулярними менструаціями та/або кровотечами під час вагітності, а також тих, хто не запам'ятав перший день останнього менструального циклу, вагітність була оцінена на підставі ультразвукового дослідження. Масу тіла новонародженого вимірювала навчена акушерка з використанням спеціального

Центилі маси тіла новонароджених для регіональної популяції м. Києва та Київської області

Гестаційний вік, тиж	Центилі										
	99-й	97-й	95-й	90-й	75-й	Середні	25-й	10-й	5-й	3-й	1-й
24	872	838	819	791	744	692	639	592	564	545	511
25	1019	978	957	924	869	808	746	691	658	637	596
26	1181	1134	1109	1071	1007	936	865	801	763	738	692
27	1360	1306	1277	1233	1160	1078	996	923	879	850	796
28	1554	1492	1460	1410	1325	1232	1139	1055	1004	972	910
29	1764	1694	1657	1600	1504	1399	1293	1197	1140	1103	1033
30	1988	1909	1867	1803	1696	1576	1457	1349	1285	1243	1164
31	2225	2137	2090	2018	1898	1764	1630	1510	1438	1391	1303
32	2472	2374	2322	2242	2109	1960	1812	1678	1598	1546	1448
33	2728	2620	2562	2474	2327	2163	1999	1851	1763	1706	1597
34	2989	2870	2807	2710	2549	2369	2190	2028	1931	1869	1750
35	3251	3122	3054	2949	2773	2577	2382	2206	2101	2033	1904
36	3512	3372	3299	3185	2995	2784	2573	2383	2270	2196	2056
37	3767	3617	3538	3416	3212	2986	2760	2556	2434	2355	2206
38	4011	3852	3768	3638	3421	3180	2939	2722	2592	2508	2349
39	4242	4074	3984	3847	3618	3363	3108	2879	2741	2652	2484
40	4454	4277	4184	4040	3799	3531	3263	3023	2879	2785	2608
41	4644	4460	4362	4212	3961	3682	3403	3151	3001	2904	2719

вагоміру через дві години після народження, далі її фіксували у спеціальному журналі обліку новонароджених і вносили до мережевої системи звітності «Hospital system» Перинатального центру м. Києва.

З січня 2016 року до січня 2017 року було визначено загальну кількість – 5244 живих новонароджених, які народилися у терміні гестації 40⁺⁰–40⁺⁶ тижнів. У дослідження не було включено жінок з передчасними пологамі, іноземок та жінок, які народили дітей з вродженими аномаліями розвитку. Значення гестаційного віку +/-2,5 стандартних відхилень від середнього значення вважали як хибний показник.

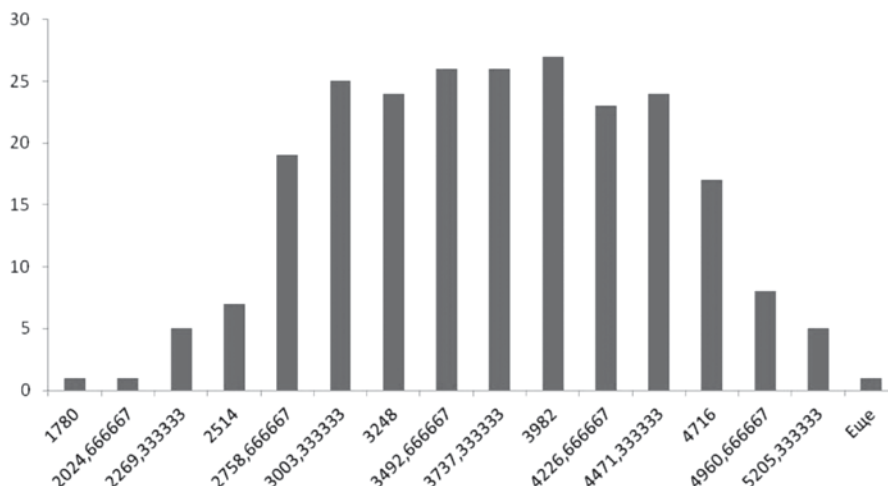
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідження включено 5244 новонароджених. Серед вагітних, які мешкають у Київській області, було 394 (7,5%)

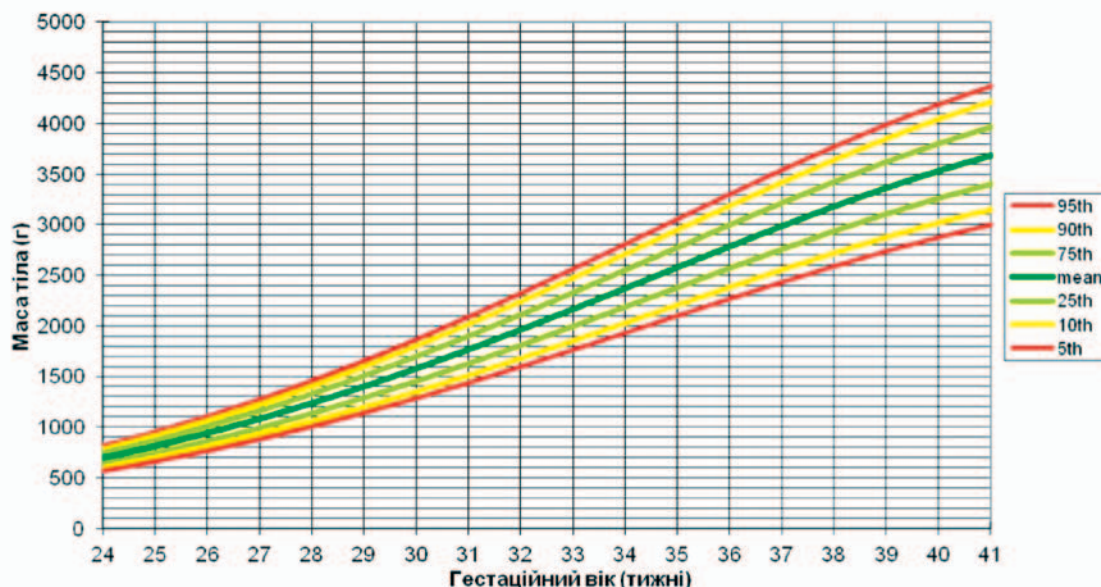
жінок, а мешканок м. Києва – відповідно 4845 (92,3%), інші були іноземними громадянками. Більшість – 84% – матерів була у віці 20–29 років, 0,5% – у віці ≤20 років та 15,5% – у віці ≥35 років. Понад 70% дітей народилися у вагітних, які народжували вперше.

На мал. 1 наведений розподіл середньої маси тіла новонароджених. Як видно з малюнка, більшість новонароджених перебувають у вагових межах 3490–3740 г, що характеризує більш високі вагові показники порівняно із середньою масою тіла новонароджених для європейських країн.

Для визначення нормальної маси тіла і зросту новонародженого, а також для їхнього оцінювання існує безліч формул, способів, таблиць, графіків. Але у більшості випадків слід орієнтуватися на норми Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Для зручності використання фахівцями ВООЗ складені так звані центильні таблиці, які дозволя-



Мал. 1. Розподіл середньої маси тіла новонароджених



Мал. 2. Узагальнені показники маси тіла новонароджених залежно від гестаційного віку

ють швидко і легко визначити відповідність маси тіла новонароджених встановленим нормам. У центильних таблицях враховано відмінності у темпах зростання і особливості фізіології. У цих таблицях 10-й перцентиль та менше відповідає малим для гестаційного віку плодам; 50-й перцентиль – середнім (нормальним) за масою плодам; 90-й перцентиль та більше – великим для гестаційного віку плодам [23]. Центильна таблиця розроблена і збігається із середніми, а також екстремально малими і великими показниками маси тіла новонароджених, що відповідають певному гестаційному терміну вагітності. На підставі отриманих даних, а також завдяки центильному калькулятору, розробленому Hadlock та співавторами за підтримки ВООЗ (2008 р.), була побудована центильна таблиця для регіону м. Києва і Київської області (таблиця).

За допомогою цих показників визначено дані середньої маси тіла новонародженого для певних термінів гестації плода, що допоможе більш точно диференціювати нормальний розвиток плода від ЗРП та надмірної маси тіла саме для регіону Києва та Київської області. Як видно з таблиці, середня маса тіла плода у терміні гестації 40 тиж становить 3531 г, що відповідає показнику 50-го центиля. Показник нижче 10-го центиля у терміні гестації 40 тиж відповідає масі тіла плода менше за 3000 г і ймовірно може свідчити про наявність ЗРП, що потребує більш ретельного спостереження. Показник вище 90-го центиля у терміні гестації 40 тиж відповідає масі тіла плода понад за 4040 г, що потребує більш ретельного оцінювання клінічної відповідності розмірів плода до таза матері під час пологів.

На мал. 2. наведено узагальнені показники маси тіла новонароджених залежно від гестаційного віку для м. Києва та Київської області на підставі репрезентативної бази даних. Протягом останніх двох десятиліть відбулися значні зміни як у показниках материнського здоров'я, так і у стані немовлят, а саме: збільшення віку та підвищення рівня освіти матерів. Збільшення середньої маси тіла новонароджених може бути пов'язано з поліпшенням догляду за вагітною, покращенням харчування та застосуванням комплексу полівітамінів під час вагітності.

Хоча механізми, які є підґрунтям расових відмінностей у масі тіла під час народження, залишаються незрозумілими,

попередні дослідження встановили, що фактори навколишнього середовища можуть бути більш важливими, ніж генетичні [5]. Було також зроблено припущення, що расові диспропорції більш очевидні для показника маси тіла під час народження, ніж інші показники росту новонароджених [7–9]. Соціально-економічний статус [12] та інші характеристики матері [3, 4] були пов'язані з масою тіла немовлят під час народження.

Як зазначалося раніше, ЗРП є важливим показником обмеження росту плода, і оскільки існує висока частота хибно-позитивних та хибнонегативних діагнозів ЗРП, рекомендовано використовувати індивідуальну схему перцентилів маси тіла новонароджених [2]. Проте свідомства того, що індивідуальні перцентильні маси тіла під час народження є кращим прогностичним показником ЗРП, ніж сукупні, є суперечливими [15]. Однак оцінювання маси плода з використанням таблиці індивідуальних перцентилів маси тіла під час народження є більш точним методом прогнозування несприятливих перинатальних результатів [3].

Незважаючи на те що відмінності у даних про масу тіла під час народження, зібрані на базі Перинатального центру м. Києва, можуть впливати на точність перцентилів, розбіжності у вимірюванні ймовірно були мінімальні через високу якість перинатальної допомоги та професійно підготовлений персонал.

ВИСНОВКИ

Отже, запропонована нами нова таблиця перцентилів маси тіла новонароджених для м. Києва та Київської області ґрунтується на даних реєстру Перинатального центру м. Києва, що робить ці дані більш точними для клінічної практики та спонукає до досліджень у галузі охорони здоров'я.

Розроблена центильна таблиця важлива для практичного акушерства, позаяк більш точно відображає залежність маси тіла від гестаційного терміну для даного регіону, а отже – допомагає своєчасно діагностувати затримку росту плода і вчасно розроджувати таких вагітних, що, у свою чергу, покращить показники перинатальної захворюваності та смертності у м. Києві та Київській області.

Региональная центильная таблица массы тела новорожденного для г. Киева и Киевской области
V.V. Bila, V.O. Golyanovskiy, V.H. Muravyev

The regional centile table of the newborn's body weight for the city of Kiev and the Kiev region
V.V. Bila, V.O. Golyanovskiy, V.M. Muravyov

Цель исследования: разработка региональной таблицы гестационных перцентилей массы тела для новорожденных г. Киева и Киевской области.

The objective: to develop a regional gestational percentiles table of body weight for newborns in Kiev and Kyiv's oblast.

Материалы и методы. Данные относительно массы тела новорожденных были собраны в Перинатальном центре г. Киева за период с января 2016 по январь 2017 г. Всего было включено 5244 живых новорожденных в сроке гестации 40⁺⁰–40⁺⁶ недель. Для генерации процентных и кривых центильной таблицы был использован метод стандартного отклонения массы тела, выраженного в процентах средней массы тела всех новорожденных, а также центильный калькулятор, разработанный Hadlock и соавторами при поддержке ВОЗ (2008) [24].

Materials and methods. Data of the body weight of newborns were collected from Kyiv City Perinatal Center from January 2016 by January 2017. The total number included 5244 live births in the period of gestation 40+0–40+6 weeks of gestation. The standard deviation of the body weight, expressed as the percentage of the average body weight of all newborns, as well as the percentil calculator developed by Hadlock et al, supported by the WHO (2008), was used to generate the percentages and curves of the body weight.

Результаты. Была построена центильная таблица массы тела новорожденных в зависимости от гестационного возраста. Различия наблюдались между средней массой тела новорожденных для г. Киева и данными ВОЗ.

Materials and methods. A newborn body weight percentile table was constructed, depending on the gestational age. Differences were observed between the current average body weight of newborns for Kyiv and current WHO links.

Заключение. Установлено повышение средней массы тела новорожденных, что, вероятно, связано с чрезмерным, несбалансированным питанием и назначением комплекса поливитаминов и биологически активных веществ во время беременности. Это свидетельствует о важности использования данной центильной таблицы для дифференциальной диагностики нормального роста плода от задержки его роста и низкого для данного гестационного возраста плода в пределах региона г. Киева.

Conclusion. We found a rise in the average body weight of newborns, which we associate with excessive, unbalanced diet and the prescribing of a complex of multivitamins and biologically active substances during pregnancy. This indicates the importance of using this table for differential diagnosis of normal fetal growth from intrauterine growth restriction and small for fetal gestational age within the region of Kyiv and oblast.

Ключевые слова: задержка роста плода, перцентильная таблица города Киева, средняя масса тела новорожденных, перцентильный график.

Key words: delayed fetal growth, percentile table of the city of Kiev, average body weight of newborns, percentile schedule.

Сведения об авторах

Била Виктория Владимировна – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9
Голяновский Владимир Олегович – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (063) 254-02-40
Муравьев Виталий Николаевич – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Wilcox A, Skjaeven R, Buekens P, Kiely J. Birthweight and perinatal mortality. A comparison of the United States and Norway. *JAMA* 1995; 273: 709–711.
- Stein ZA, Susser M. Intrauterine growth retardation: epidemiological issues and public health significance. *Semin Perinatol* 1984; 8: 5–14.
- Berkowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 414–443.
- Arnold CC, Kramer MS, Hobbs CA et al. Very low birthweight: a problematic cohort for epidemiological studies of very small or immature neonates. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 604–613.
- Arbuckle TE, Wilkins R, Sherman GJ. Birthweight percentiles by gestational age in Canada. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 39–48.
- Kitchen WH, Robinson HP, Dickinson AJ. Revised intrauterine growth curves for an Australian hospital population. *Aust Paediatr J* 1983; 19: 157–161.
- Skull SA, Ruben AR, Walker AC. Malnutrition and microcephaly in Australian Aboriginal children. *Med J Aust* 1997; 166: 412–414.
- Guaran RL, Wein P, Sheedy M, et al. Update of growth percentiles for infants born in an Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994; 34:39–50.
- National Health and Medical Research Council. Intra-uterine growth charts. Canberra: AGPS, 1985.
- Kliewer EV, Stanley FJ. Aboriginal and white births in Western Australia, 1980–1986. Part 1: birthweight and gestational age. *Med J Aust* 1989; 151: 493–502.
- Beeby PJ, Bhutap T, Taylor LK. New South Wales population-based birthweight percentile charts. *J Paediatr Child Health* 1996; 32: 512–518.
- SAS for Windows [computer program]. Version 6.11. Cary, North Carolina: SAS Institute, 1995.
- Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *WHO Bulletin* 1987; 65: 663–737.
- Bakketeig LA. Current growth standards, definitions, diagnosis and classification of fetal growth retardation. *Eur J Clin Nutrition* 1998; 52 Suppl 1: S1–S4.
- Kramer MS. Socioeconomic determinants of intrauterine growth retardation. *Eur J Clin Nutrition* 1998; 52 Suppl 1: S29–S33.
- Seward JF, Stanley FJ. Comparison of births to Aboriginal and Caucasian mothers in Western Australia. *Med J Aust* 1981; 2: 80–84.
- Sayers SM, Powers JR. Birth size of Australian Aboriginal babies. *Med J Aust* 1993; 159: 586–591.
- David RJ. The quality and completeness of birthweight and gestational age data in computerized birth files. *Am J Public Health* 1980; 70: 964–973.
- Lancaster PAL. Birthweight percentiles for Aborigines? *Med J Aust* 1989; 151: 489–490.
- Coory M. Does gestational age misclassification explain the difference in birthweights for Australian Aborigines and whites? *Int J Epidemiol* 1996; 25:980–988.
- Robertson H, Lumley J, Berg S. How midwives identify women as Aboriginal or Torres Strait Islanders. In: Australian Bureau of Statistics, Australian Institute of Health and Welfare. Indigenous identification in administrative data collections: best practice and quality assurance. Report on Workshop Proceedings, November 1996.
- Read A, Garfield C. Indigenous identification in maternal and child health research in Western Australia. In: Australian Bureau of Statistics, Australian Institute of Health and Welfare. Indigenous identification in administrative data collections: best practice and quality assurance. Report on Workshop proceedings, November 1996.
- World Health Organization http://www.who.int/childgrowth/standards/weight_for_age/en/
- World Health Organization weight percentiles calculator

Статья поступила в редакцию 29.05.2018

Субклинический гипертиреоз: диагностические критерии и принципы лечения

(Обзор руководства европейской тиреоидной ассоциации 2015 года «*Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism*»)

В.В. Галицкая

Медицинская лаборатория «Синэво»

В статье освещаются рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации (European Thyroid Association) по диагностике и лечению субклинического гипертиреоза (2015).

Определение уровня тиреотропного гормона может помочь в диагностике целого ряда патологических состояний: нарушение полового развития, аменореи (первичной или вторичной), ановуляторных циклов, бесплодия, невынашивания беременности, которые требуют специфического лечения при выявлении нарушений гормонального статуса (субклинический, манифестный) с учетом возраста пациента.

Диагностика эндогенного субклинического гипертиреоза основывается исключительно на результатах лабораторных исследований, а не клинических критериях. Эндогенный субклинический гипертиреоз (ЭСГ) определяется при наличии субнормального уровня тиреотропного гормона на фоне нормальных уровней свободного тироксина, общего трийодтиронина и/или свободного трийодтиронина. Выделяют две категории ЭСГ: 1-я степень – уровень тиреотропного гормона 0,1–0,39 мМЕ/л; 2-я степень – уровень тиреотропного гормона < 0,1 мМЕ/л. Уровни свободного тироксина и свободного трийодтиронина, как правило, находятся в области средневысоких значений при субклиническом уровне тиреотропного гормона и могут помочь дифференцировать ЭСГ от манифестного гипертиреоза.

Рекомендовано исследование уровня тиреотропного гормона как тест первого уровня для диагностики субклинического гипертиреоза. При выявлении низкого уровня тиреотропного гормона необходимо исследовать уровень свободного тироксина, свободного и связанного трийодтиронина.

Больные с первично субнормальным уровнем тиреотропного гормона при концентрации гормонов щитовидной железы в пределах или на верхней границе нормального диапазона должны быть обследованы через 2–3 мес.

Рекомендуется выполнить сцинтиграфию и, по возможности, 24-часовой тест поглощения радиоактивного йода при наличии у пациента со 2-й степенью ЭСГ узлового зоба для определения тактики лечения.

Ультразвуковое исследование с цветным доплером может быть информативным у пациентов с ЭСГ и узловым зобом.

Определение уровня антител к рецептору тиреотропного гормона могут подтвердить аутоиммунную этиологию индуцированного гипертиреоза.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреотропный гормон, тиреотоксикоз, гипертиреоз, болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб.

В нормальном функционировании репродуктивной системы женщины щитовидная железа (ЩЖ) играет одну из ключевых ролей. Именно поэтому каждый акушер-гинеколог при наличии любых нарушений в этой сфере исключает данную широко распространенную эндокринную патологию, которая может быть причиной целого ряда патологических состояний: нарушение

полового развития, аменореи (первичной или вторичной), ановуляторных циклов, бесплодия, невынашивания беременности и требует специфического лечения, что будет определяться характером нарушений гормонального статуса: гипотиреоз или тиреотоксикоз. И зачастую только лабораторная диагностика может дать окончательный ответ относительно диагноза, так как клинические проявления не всегда строго специфичны (например, нарушение менструального цикла диагностируют и при гипотиреозе, и при тиреотоксикозе).

Одним из самых распространенных и широко используемых тестов для выявления пациентов с патологией ЩЖ является определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ). Этот тест на скрининговом этапе выявления наличия или отсутствия функциональных нарушений ЩЖ признан в мире самым оптимальным и достаточным. Оценка отклонения уровня ТТГ в зависимости от возраста, пола, наличия или отсутствия беременности, триместра беременности позволяет выделить тех пациентов, у которых можно предположить наличие тиреотоксикоза (субклинического или манифестного) или гипотиреоза (центрального) в случае выявления сниженного уровня ТТГ. В случае повышения уровня ТТГ предполагают наличие гипотиреоза (субклинического или манифестного).

Для установления окончательного диагноза и выбора тактики лечения проводят определение уровнем периферических гормонов ЩЖ с учетом наличия антител, которые помогают провести дифференциальную диагностику тиреотоксикоза или центрального гипотиреоза, субклинической или манифестной формы заболевания при сниженном уровне ТТГ, а при повышенном уровне ТТГ – установить диагноз субклинического или манифестного гипотиреоза.

На сегодняшний день одной из проблемных тем в эндокринологии остаются варианты дисфункции ЩЖ, которые относятся к категории субклинических форм: субклинический тиреотоксикоз и гипотиреоз. В данных ситуациях перед специалистом всегда возникает целый ряд вопросов, на которые до сегодня нет окончательных ответов: связана ли клиническая картина с патологией ЩЖ и необходимо ли лечить, если да – то как. Ведь уровни периферических гормонов, которые ответственны за развитие клинической картины заболевания, находятся в пределах референтных значений, имеет место только отклонения уровня ТТГ.

В данной статье вниманию акушеров-гинекологов предлагаются рекомендации руководства Европейской Тиреоидной Ассоциации (European Thyroid Association – ETA) по диагностике и лечению пациентов с эндогенным субклиническим гипертиреозом (ЭСГ), опубликованные в 2015 году и ставшие результатом большой работы специальной группы специалистов в данной области. Уровень доказательности каждой рекомендации дан в соответствии с мировыми стандартами: качество (выражено в плюсах: + – низкое, ++ – умеренное, +++ – высокое) и сила (1 – строгая, 2 – слабая). С полным текстом данного руководства можно ознакомиться на сайте European Thyroid Journal.

Эндогенный субклинический гипертиреоз

ЭСГ может быть результатом болезни Грейвса, автономно функционирующего узла ЩЖ и многоузловой зоба. Диагностика основывается на выявлении постоянно сниженного (субнормального) уровня ТТГ при уровне свободных гормонов ЩЖ, соответствующих референтным пределам.

Большое количество проспективных когортных исследований доказали, что ЭСГ связан с повышенным риском смертности от ишемической болезни сердца, случаев фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, переломов и повышением уровня общей смертности у пациентов с уровнем ТТГ <0,1 мМЕ/л (2-я степень ЭСГ). Поэтому, несмотря на отсутствие рандомизированных проспективных исследований, есть свидетельства, что лечение ЭСГ показано пациентам старше 65 лет со 2-й степенью ЭСГ, для того чтобы избежать серьезных сердечно-сосудистых последствий, переломов и риска прогрессирования заболевания до манифестного гипертиреоза. Лечение может быть рассмотрено у больных старше 65 лет с уровнем ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л (1-я степень ЭСГ), так как ЭСГ связан с повышенным риском фибрилляции предсердий, а также может быть оправданным у пациентов в возрасте до 65 лет со 2-й степенью ЭСГ из-за риска прогрессирования, особенно при наличии симптомов и/или базовых факторов риска, сопутствующих заболеваний. Нет данных о целесообразности лечения ЭСГ 1-й степени молодых пациентов с бессимптомным течением. Таких больных следует наблюдать без лечения по причине низкого риска прогрессирования до манифестного гипертиреоза и слабых доказательств неблагоприятных последствий для здоровья.

Этиология и распространенность ЭСГ

Наиболее частые причины ЭСГ: болезнь Грейвса, токсическая аденома и токсический многоузловой зоб (таблица). В то время как болезнь Грейвса является наиболее распространенной причиной ЭСГ у более молодых пациентов (< 65 лет) в регионе с нормальным йодным обеспечением, токсическая аденома и токсический многоузловой зоб относительно чаще диагностируются в йододефицитных районах у пожилых людей (≥65 лет) [8].

Распространенность ЭСГ значительно варьирует – от 0,6% до 16% (8–10%), в зависимости от критериев диагностики, возраста и пола населения, потребления йода. В исследовании National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) оценено наличие антител ЩЖ, ТТГ и свободного тироксина (Т4св) у пациентов старше 12 лет, которые представляли географически и этнически население США [11]. Распространенность ЭСГ составила 0,7% при значениях порога отсечения ТТГ <0,1 мМЕ/л и 1,8% с точкой отсечения ТТГ < 0,4 мМЕ/л. ЭСГ является относительно частым состоянием в йододефицитных регионах, и его распространенность составляет 15% в популяции людей старше 70 лет [12]. Низкие уровни ТТГ также могут быть следствием ятрогенных (экзогенных) причин, связанных с лечением гормонами ЩЖ: высокие дозы тиреоидных гормонов у пациентов с раком ЩЖ, у пациентов при лечении гипотиреоза или по другим причинам (см. таблицу). В данном руководстве рассматриваются только вопросы диагностики и лечения ЭСГ.

Диагностика и определение этиологии ЭСГ

Диагностика ЭСГ основывается исключительно на результатах лабораторных исследований, а не клинических критериях. ЭСГ определяется при наличии субнормального уровня ТТГ на фоне нормальных уровней Т4св, общего трийодтиронина (Т3общ) и/или свободного трийодтиронина (Т3св) [2–7].

Современные возможности лабораторного тестирования могут определять крайне низкие уровни ТТГ – 0,01–0,02 мМЕ/л. В соответствии с этим, можно выделить две категории ЭСГ [2–7]:

- 1-ю степень ЭСГ: ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л;
- 2-ю степень ЭСГ: ТТГ < 0,1 мМЕ/л.

Этиология и дифференциальная диагностика ЭСГ

Причины персистирующего ЭСГ
Эндогенные причины
Болезнь Грейвса Токсическая аденома Многоузловой токсический зоб
Экзогенные причины
Передозировка гормонов ЩЖ при заместительной гормонотерапии Супрессивная терапия гормонами ЩЖ
Причины транзиторного ЭСГ
Лечение манифестного гипертиреоза анти тиреоидными препаратами или радиоактивным йодом Подострый тиреоидит, безболевого и «молчаливый» тиреоидит
Причины низкого уровня ТТГ, которые не являются результатом ЭСГ
Гипофизарная или гипоталамическая недостаточность Психические заболевания Прием препаратов Тяжелая нетиреоидная патология Конец I триместра беременности Расовые особенности (лица с черным цветом кожи) Курение

Определение ТТГ в сыворотке крови является наиболее чувствительным тестом диагностики и оценки тяжести ЭСГ [2, 5, 13, 14]. Уровни Т4св и Т3св, как правило, находятся в области средневисоких значений референсного диапазона при субклиническом ТТГ и могут помочь дифференцировать ЭСГ и манифестный гипертиреоз [3–5]. При гипертиреозе сывороточный уровень Т3 часто более повышен, чем Т4, что вызвано чрезмерным производством ЩЖ Т3. Исследование Т3общ часто предпочтительнее в клинической практике, потому что анализы, оценивающие Т3св, менее точны, чем исследование Т4св [5, 14]. Тем не менее, определение уровня Т3св в дополнение к ТТГ помогает в раннем выявлении дисфункции ЩЖ. Его избыток вызван фокальной или мультифокальной автономией ЩЖ у пациентов с зобом, проживающих в районах йодного дефицита [14]. У этих пациентов с неопределяемым уровнем ТТГ и нормальными уровнями Т4св и Т3общ определение Т3св позволяет провести дифференциальную диагностику между ЭСГ и явным Т3-тиреотоксикозом [15].

Перед установлением диагноза ЭСГ необходимы проведение качественного лабораторного тестирования и адекватная интерпретация уровней гормонов ЩЖ с учетом возможного влияния на их уровни целого ряда факторов, в том числе с учетом физиологических состояний (например беременность), наличия интеркуррентных заболеваний, приема препаратов и возможных артефактов при лабораторном тестировании.

ЭСГ следует дифференцировать от других причин низкого уровня ТТГ центрального генеза, таких, как прием препаратов, подавляющих ТТГ (допамин, высокие дозы глюкокортикоидов, аналоги соматостатина, добутамин, амфетамин, бексаротен, бромкриптин), наличие психических заболеваний, синдрома псевдодисфункции ЩЖ при соматической патологии и гипоталамо-гипофизарных расстройств, которые вызывают дефицит тиреотропин-рилизинг-гормона или тиреотропного гормона. Уровни Т4св и Т3св при этом, как правило, находятся на нижней границе нормы [4, 6].

Необходимо обязательное исключение причин, которые временно снижают уровень ТТГ, такие, как подострый, «молчаливый» или послеродовой тиреоидит [3–6]. Беременность и пожилой возраст могут затруднить диагностику ЭСГ. Увеличение концентрации хорионического гонадотропина человека может приводить к снижению ТТГ у 18% беременных на ранних сроках, большинство из которых будут иметь нормальные концентрации Т4св [16]. Кроме того, изменение уровня ТТГ может на-

блюдаться у пациентов пожилого возраста в связи со старением и потенциальным изменением в оси гипоталамус–гипофиз–ЩЖ [17, 18].

Потребление йода и/или прием препаратов часто приводят к вторичным изменениям ЩЖ на фоне нетиреоидной патологии у пожилых людей, что еще более осложняет диагностику ЭСГ [4].

Целый ряд исследований установили сдвиг уровня ТТГ в сторону больших концентраций у здоровых лиц преклонного возраста в регионах с нормальным потреблением йода [19]. В противоположность этому, концентрация ТТГ может быть ниже нормального диапазона у некоторых здоровых долгожителей в йододефицитных районах [20, 21]. Низкий уровень ТТГ, снижение в сыворотке Т3 и увеличение в сыворотке крови реверсного Т3 позволяет предположить возрастозависимое снижение активности 5'-дейоксидазы или изменения в питании у очень пожилых пациентов с длительно существующим йодным дефицитом [21]. Наконец, субнормальные уровни ТТГ в сыворотке крови часто наблюдаются у людей с темной кожей и здоровых курильщиков [4, 6, 22].

Сцинтиграфия и тест с 24-часовым поглощением радиоактивного йода позволяют дифференцировать пациентов с болезнью Грейвса с нормально диффузным и увеличенным поглощением йода; «теплыми» или «горячими» узлами при токсическом многоузловом зобе и автономно функционирующими узлами ЩЖ; пациентов с тиреоидитом; пациентов, получающих гормоны ЩЖ и йодсодержащие препараты при отсутствии или сниженном поглощении радиоактивного йода [2–6, 13].

Измерение 24-часовой экскреции йода с мочой может помочь подтвердить предполагаемое чрезмерное потребление йода [4, 6].

Проведение УЗИ с цветным доплером дает информацию о размерах ЩЖ, ее эхогенности, наличии/отсутствии узлов и васкуляризации, а проведение тонкоигольной аспирационной биопсии поможет выявить рак ЩЖ при многоузловом зобе с гипофункционирующими узлами [4–6, 13].

Рекомендации по диагностике ЭСГ

Первый уровень исследований: установить стойкий характер изменений уровней гормонов ЩЖ

1. Мы рекомендуем исследование уровня ТТГ как тест первого уровня для диагностики ЭСГ. При выявлении

Субклінічний гіпертиреозидизм: діагностичні критерії і принципи лікування (Огляд керівництва Європейської тиреоїдної асоціації 2015 року «Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism»)

В.В. Галицька

У статті висвітлюються рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації (European Thyroid Association) з діагностики та лікування субклінічного гіпертиреозу (2015). Визначення рівня тиреотропного гормону може допомогти в діагностиці цілої низки патологічних станів: порушень статевого розвитку, аменореї (первинної або вторинної), ановуляторних циклів, безплідності, невиношування вагітності, які потребують спеціального лікування при виявленні порушень гормонального статусу (субклінічний, маніфестний) з урахуванням віку пацієнта.

Діагностика ендогенного субклінічного гіпертиреозу (ЕСГ) ґрунтується виключно на результатах лабораторних досліджень, а не клінічних умовах. ЕСГ визначається у разі наявності субнормального рівня тиреотропного гормону на тлі нормальних рівнів вільного тироксину, загального трийодтироніну і/або вільного трийодти-

низкого рівня ТТГ необхідно дослідити гормони ЩЖ (Т4св і ТЗобщ (или ТЗсв)) [2, 5, 13, 14] (1/+++).

2. ТТГ повинен бути використаний для оцінки тяжкості ЭСГ і виділення градаций: 1-я ступінь (ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л), 2-я ступінь (ТТГ <0,1 мМЕ/л) [2, 5, 13, 14] (1/+++).

3. Слід виключити причини транзиторного зниження ТТГ, не пов'язані з ЭСГ, такі, як прийом препаратів, недостатність гіпофіза або гіпоталамуса, психічні захворювання і синдром еутиреоїдної патології [4–7] (1/+).

4. При зниженому або погранично низкому рівні ТТГ і концентрації гормонів ЩЖ в межах або на верхній границі нормального діапазону необхідно повторити дослідження через 2–3 міс, тому що ЭСГ визначається як стійке зниження рівня ТТГ [2–6] (1/+).

Вторий рівень досліджень: установити етіологію ЭСГ

5. Рекомендовано виконати сцинтиграфію і, по можливості, 24-годинний тест захоплення радіоактивного йода для визначення тактики лікування пацієнтів з вузловим зобом і 2-ю ступінь ЭСГ [2–6, 13] (1/+).

6. УЗИ з доплерографією може бути інформативним у пацієнтів з ЭСГ і вузловим зобом [13] (2/+).

7. Визначення рівня антител до рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) можуть підтвердити аутоімунну етіологію індукованого гіпертиреозу [23] (2/+).

Крім того, АТ-рТТГ допоможуть виявити аутоімунну реакцію навіть при вузловому зобі, тому що приблизно 17% пацієнтів в йододефіцитних районах со сцинтиграфічними критеріями токсичного многоузлового зоба можуть бути позитивними по АТ-рТТГ [24].

Третій рівень дослідження: установити обсяг необхідного лікування

О необхідному комплексі оцінки ризиків, асоційованих з ЭСГ, рекомендаціях про принципи лікування читайте в наступному номері.

Тести, рекомендовані Синэво:

Тиреотропний гормон (ТТГ) / 1004

Рецептори ТТГ, антитела IgG (АТрТТГ) / 1106

рону. Розрізняють дві категорії ЕСГ: 1-й ступінь – рівень тиреотропного гормону 0,1–0,39 мМО/л; 2-й ступінь – рівень тиреотропного гормону < 0,1 мМО/л. Рівні вільного тироксину і вільного трийодтироніну, як правило, знаходяться в області середньовисоких значень при субклінічному рівні тиреотропного гормону і можуть допомогти диференціювати ЕСГ від маніфестного гіпертиреозу.

Рекомендовано дослідження рівня тиреотропного гормону як тест першого рівня для діагностики субклінічного гіпертиреозу. У разі виявлення низкого рівня тиреотропного гормону необхідно досліджувати рівень вільного тироксину, вільного і зв'язаного трийодтироніну. Хворі з первинно субнормальним рівнем тиреотропного гормону за концентрації гормонів щитоподібної залози в межах або на верхній межі нормального діапазону повинні бути обстежені через 2–3 міс. Рекомендовано виконати сцинтиграфію і, по можливості, 24-годинний тест поглинання радіоактивного йоду за наявності у пацієнта з 2-м ступенем ЕСГ вузлового зоба для визначення тактики лікування.

Ультразвукове дослідження з кольоровим доплером може бути інформативним у пацієнтів з ЭСГ і вузловим зобом. Визначення рівня антител до рецептора тиреотропного гормону можуть підтвердити аутоімунну етіологію індукованого гіпертиреозу.

Ключові слова: щитоподібна залоза, тиреотропний гормон, тиреотоксикоз, гіпертиреоз, хвороба Грейвса, багатовузловий токсичний зоб.

Все указанное 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

2012

100

У медичній лабораторії «СІНЕВО» відкрито сотий кабінет для прийому клієнтів

1000

Мережа лабораторій «СІНЕВО» приймає на роботу свого тисячного співробітника

2013

2013 рік

Відкрито навчальний центр «Школа медсестер» у Києві

Запущено онлайн-сервіс «Особистий кабінет зберігання результатів аналізів»

Відкрито сьому лабораторію «СІНЕВО» в Україні (м. Чернівці)

2014



www.synevo.ua

Розпочато оформлення онлайн-замовлення на аналізи

2015–2016

10 + 50
мільйонів

Виконано п'ятдесят мільйонів тестів для більше ніж десяти мільйонів клієнтів

2009 ¹ **2010**

«СІНЕВО» стає лідером в Україні за кількістю виконаних тестів

Лабораторію «СІНЕВО» відкрито у місті Дніпро

2011

Відкрито наступну лабораторію «СІНЕВО», у Львові

1 млн

«СІНЕВО» відвідав мільйонний клієнт

10 млн

В мережі «СІНЕВО» виконано десяти-мільйонний тест

ЛЬВІВ

КИЇВ

ХАРКІВ

ВІННИЦЯ

ДНІПРО

ЧЕРНІВЦІ

ОДЕСА

2009 рік

В Україні відкриваються ще три лабораторії «СІНЕВО»: у Вінниці, Одесі та Харкові

2007

КИЇВ

Відкрито першу лабораторію «СІНЕВО»



СІНЕВО
медична лабораторія

**Subclinical hyperthyroidism: diagnostic criteria and principles of treatment (Review of European Thyroid Association guidelines «Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism», 2015)
V.V. Galitskaya**

This article presents the European Thyroid Association guidelines for diagnosis and treatment of subclinical hyperthyroidism, 2015. Determination of thyroid-stimulating hormone levels can help to diagnose a variety of pathological conditions: disorders of sexual development, amenorrhea (primary or secondary), infertility, miscarriage, which require specific treatment after detection of hormonal status disorders (subclinical, overt), taking into account the patient's age. Diagnosis of endogenous subclinical hyperthyroidism is based solely on the results of laboratory tests, not clinical criteria. Endogenous subclinical hyperthyroidism is defined by the presence of sub-normal levels of thyroid-stimulating hormone with normal levels of free thyroxine, total triiodothyronine, and/or free triiodothyronine. There are two categories of endogenous subclinical hyperthyroidism: Class 1 – the level of thyroid-stimulating hormone is 0,1–0,39 mIU/l; class 2 – the level of thy-

roid-stimulating hormone is < 0.1 mIU/l. The levels of free thyroxine and free triiodothyronine, as a rule, are medium-high value at a subclinical level of thyroid hormone and can help differentiate between endogenous subclinical hyperthyroidism from overt hyperthyroidism.

Recommended to study the thyroid-stimulating hormone level as the first test for the diagnosis of subclinical hyperthyroidism. In identifying low levels of thyroid-stimulating hormone it is necessary to investigate the level of free thyroxine, free and bound triiodothyronine.

Patients with primary sub-normal levels of thyroid-stimulating hormone with concentration of thyroid hormones in the upper limit or in normal range should be evaluated within 2-3 months.

It is recommended to perform scintigraphy and possible 24-hour test the absorption of radioactive iodine if in patient with 2nd degree endogenous subclinical hyperthyroidism there is nodular goiter to determine treatment strategy.

Ultrasonography with color Doppler can be informative in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism and nodular goiter.

Determining the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors can confirm the etiology of autoimmune-induced hyperthyroidism.

Key words: *thyroid, thyroid stimulating hormone, hyperthyroidism, thyrotoxicosis, subclinical hyperthyroidism, Graves' disease, toxic multinodular goiter.*

Сведения об авторе

Галицкая Вита Владимировна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03142, Киев, пр-т Палладина, 46/2; тел.: (067) 245-46-23.
E-mail: vita.galitskaya@synevo.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015;4:149–163 DOI: 10.1159/000438750.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228–238.
- Biondi B, Palmieri EA, Klain M, Schlumberger M, Filetti S, Lombardi G: Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 1–9.
- Biondi B, Cooper DS: The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76–131.
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al: Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21: 593–646.
- Cooper DS, Biondi B: Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379: 1142–1154.
- Mitchell AL, Pearce SH: How should we treat patients with low serum thyrotropin concentrations? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 292–296.
- Bülow Pedersen I, Knudsen N, Juergensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P: Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake: a prospective comparative register-based population survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4462–4469.
- Marqusee E, Haden ST, Utiger RD: Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 37–49.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–534.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al: Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988–1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489–499.
- Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, et al: The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 561–566.
- Paschke R, Hegedüs L, Alexander E, Valcavi R, Papini E, Gharib H: Thyroid nodule guidelines: agreement, disagreement and need for future research. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 354–361.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry: Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 3–126.
- Figge J, Leinung M, Goodman AD, Izquierdo R, Mydosh T, Gates S, Line B, Lee DW: The clinical evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism and free triiodothyronine (free T3) toxicosis. *Am J Med* 1994; 96: 229–234.
- Cooper DS, Laurberg P: Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 238–249.
- Harman SM, Wehmann RE, Blackman MR: Pituitary-thyroid hormone economy in healthy aging men: basal indices of thyroid function and thyrotropin responses to constant infusions of thyrotropin releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 320–326.
- Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A: The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995; 16: 686–715.
- Surks MI, Boucai L: Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 496–502.
- Magri F, Muzzoni B, Cravello L, Fioravanti M, Busconi L, Camozzi D, Vignati G, Ferrari E: Thyroid function in physiological aging and in centenarians: possible relationships with some nutritional markers. *Metabolism* 2002; 51: 105–109.
- Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, Bartalena L, Sansoni P, Fagnoni F, Monti D, Fagiolo U, Franceschi C, Pinchera A: Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1130–1134.
- Belin RM, Astor BC, Powe NR, Ladenson PW: Smoke exposure is associated with a lower prevalence of serum thyroid autoantibodies and thyrotropin concentration elevation and a higher prevalence of mild thyrotropin concentration suppression in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6077–6086.
- Diana T, Kanitz M, Lehmann M, Li Y, Olivo PD, Kahaly GJ: Standardization of a bioassay for thyrotropin receptor stimulating autoantibodies. *Thyroid* 2015; 25: 169–175.
- Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P: TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves' disease and multinodular toxic goitre: a comparison of two competitive binding assays. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55: 381–390.

Особливості перебігу вагітності у жінок різного віку

В.В. Маркевич

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

Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу вагітності у жінок різних вікових груп.

Матеріали та методи. Були виділені наступні вікові підгрупи: 8–25, 26–28, 29–30, 31–35, 36–40 років і понад 40 років 715 жінок, серед яких 281 були першороділями, а 434 – повторнороділями. Було проведене клініко-лабораторне та інструментальне обстеження.

Результати. Результати проведених досліджень свідчать, що вагітність у жінок різного віку має свої специфічні особливості, які залежать від репродуктивного анамнезу та наявності супутньої генітальної патології. Частота і тяжкість прееклампсії, затримки розвитку плода 3-го ступеня, передчасних пологів зростає зі збільшенням віку вагітних. Частота переносування вагітності і запізнених пологів має тенденцію до зниження зі збільшенням віку, що пояснюється пильнішою увагою лікарів до «старшої» групи вагітних і активнішою тактикою ведення.

Заключення. Отримані результати треба враховувати під час розроблення тактики ведення вагітності у жінок різного віку та паритету.

Ключові слова: вагітність, ускладнення, різний вік.

Перебіг вагітності і пологів залежить від безлічі чинників, серед яких важливе значення має вік пацієнтки. Як чинник ризику високої частоти ускладнень для матері і дитини дослідниками розглядаються різні вікові градації – вік породіллі до 18 років, понад 30 років, понад 35 років, понад 40 років [1–3]. За даними вітчизняної літератури, для пацієнток різних вікових груп характерні істотні відмінності у перебігу вагітності і пологів, перинатальних результатах, а також зі збільшенням віку пацієнток – у частоті ускладнень ante- і інтранатального періодів [4–5].

У той самий час деякі учені не знаходять істотної різниці у частоті ускладнень вагітності, пологів і перинатальних результатах у жінок різних вікових груп [6–7].

Більшість наведених вище досліджень, присвячених вивченню впливу вікового чинника на перебіг і результати пологів, стосується першороділей старшої вікової групи. Проте відсутні дані про вплив віку на перебіг вагітності і пологів і перинатальні результати у повторнороділей, немає відомостей про особливості перебігу пологів залежно від інтергенеративного інтервалу. Незалежно від віку і паритету пацієнток розглядаються такі важливі демографічні і акушерські показники, як народжуваність, частота ускладнень вагітності, пологів, оперативного розродження, перинатальні наслідки.

Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу вагітності у жінок різних вікових груп.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети були виділені наступні вікові підгрупи: 18–25, 26–28, 29–30, 31–35, 36–40 років і понад 40 років 715 жінок, серед яких 281 були першороділями, а 434 – повторнороділями (табл. 1).

У дослідження не були включені пацієнтки з діагностованими вродженими або спадковими захворюваннями плода.

У комплекс проведених досліджень були включені загальноприйняті клінічні, ехографічні, інструментальні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати свідчать, що екстрагенітальні захворювання виявляли у 399 (55,8%) з 715 пацієнток і були представлені:

- вегетосудинною дистонією,
- гіпертонічною хворобою різного ступеня тяжкості,
- хронічним бронхітом,
- тонзилітом,
- хронічним пієлонефритом,
- хронічним гастритом,
- колітом,
- панкреатитом,
- аутоімунним тиреоїдитом,
- метаболічним синдромом,
- ожирінням, міопією,
- дистрофією сітківки тощо.

У 56 (14,0%) пацієнток діагностували поєднання різних захворювань.

У табл. 2 представлена структура екстрагенітальної патології за виділеними віковими підгрупами.

Гінекологічні захворювання в анамнезі: ектопія шийки матки, запальні захворювання матки і її придатків, пухлини і пухлиноподібні утворення яєчників, міома матки, позаматкова вагітність, безплідність різного генезу фіксували у 126 (17,6%) з 715 пацієнток.

Аналіз акушерського анамнезу засвідчив, що частота артіфіційних і мимовільних абортів досягала 32,4% (232 з 715).

З 715 обстежених пацієнток у 688 діагностовано одноплідну вагітність, у 27 – двійню (3,8%).

У результаті застосування ДРТ вагітність настала у 63 (8,8%) з 715 обстежених: одноплідна – у 47, двійнею – у 16.

Під час аналізу перебігу вагітності у пацієнток різних вікових підгруп встановлено, що, як і слід було чекати, частота

Таблиця 1

Вікові підгрупи жінок, n

Показник	18–25 років	26–28 років	29–30 років	31–35 років	36–40 років	>40 років	Усього
Кількість пацієнток	69	61	53	123	346	63	715
З них:							
першороділлі	52	46	35	51	85	12	281
повторнороділлі	17	15	18	72	261	51	434

Екстрагенітальні захворювання у пацієнок різних вікових підгруп, %

Захворювання	18–25 років	26–28 років	29–30 років	31–35 років	36–40 років	>40 років
Серцево-судинної системи	8,7	8,2	15,8	20,5	28,3	31,2
Дихальної системи	2,9	1,6	5,7	3,3	1,8	9,5
Сечовидільної системи	7,2	8,2	7,5	12,2	11,0	15,8
Травного тракту	5,6	3,3	9,4	11,4	11,6	14,3
Ендокринної системи	5,6	4,9	9,4	7,3	8,1	12,7
Органів зору	7,2	9,8	9,4	12,2	7,2	12,7

Таблиця 3

Частота неускладненого перебігу вагітності у жінок різних вікових груп, %

Показник	Вік					
	18–25 років	26–28 років	29–30 років	31–35 років	36–40 років	>40 років
Частота неускладненого перебігу вагітності	59,8	56,3	53,5	39,1	30,2	24

неускладненого перебігу вагітності зменшувалася зі збільшенням віку обстежених пацієнок (табл. 3).

Як видно з отриманих даних, частота неускладненого перебігу вагітності практично не розрізнялася у пацієнок віком 18–25, 26–28 і 29–30 років, що у 2,3–2,5 разу перевищувало цей показник у пацієнок віком понад 40 років.

При цьому у всіх вікових підгрупах частота ускладнень вагітності була вища у повторнороділей – в 1,2–1,8 разу.

Основні ускладнення вагітності в обстежених пацієнок були представлені прееклампсією, затримкою розвитку плода (ЗРП) на тлі плацентарної дисфункції (ПД), загрозою переривання, переносуванням.

Перебіг вагітності ускладнився прееклампсією різного ступеня тяжкості у 6,6% пацієнок (47 з 715). Аналіз частоти даного ускладнення з урахуванням виділених вікових груп продемонстрував наявність прямої кореляції частоти прееклампсії і віку пацієнок. Так, частота прееклампсії у пацієнок віком 18–25, 26–28, 29–30, 31–35, 36–40 років і понад 40 років становила відповідно 4,7%, 5,6%, 6,3%, 7,9%, 8,4% та 8,5%. Аналіз частоти прееклампсії з урахуванням ступеня її тяжкості засвідчив, що підвищення частоти (з 3,3% – у пацієнок віком 18–25 років до 5,2% – у пацієнок віком понад 40 років) зі збільшенням віку пацієнок стосувалося лише середніх і тяжких форм даного ускладнення вагітності. У той самий час стосовно прееклампсії легкого ступеня тяжкості цієї закономірності виявлено не було.

Проведений аналіз частоти прееклампсії середнього і тяжкого ступенів у пацієнок різних вікових підгруп залежно від паритету підтвердив загальноприйняту точку зору, що прееклампсія – «хвороба першороділей». Так, частота даного ускладнення у першороділей перевищувала таку у повторнороділей у 3,45 разу у підгрупі 18–25-річних, у 2,92 разу – у 26–28-річних, в 1,63 разу – у 29–30-річних, в 1,43 разу – у 31–35-річних і в 1,24 разу – у 36–40-річних.

Якщо серед першороділей з прееклампсією переважали пацієнтки молодого віку (18–25 років – 24,2% і 26–28 років – 25%), то серед повторнороділей – пацієнтки більш старшого віку. Так, у групі повторнороділей з прееклампсією частка пацієнок віком понад 30 років становила 75,7%.

ЗРП та ПД були виявлені у 54 (7,6%) з 715 обстежених пацієнок всіх вікових підгруп. З 54 спостережень у 18 пацієнок ЗРП та ПД розвинулися на тлі прееклампсії середнього і тяжкого ступенів, у 18 – тривалої загрози переривання, у 8 – багатоплідності (в одного або обох плодів), у 5 па-

цієнок – гіпоплазії плаценти. У решти 5 пацієнок причина ПД не була з'ясована.

Загальна частота ЗРП (1, 2, 3-го ступенів) становила 13%, 13,1% і 11,3% у вікових підгрупах 18–25, 26–28, 29–30 років відповідно. У більш старших вікових підгрупах ці показники були значно нижчі: 7%, 5,8%, 4,8% у пацієнок віком 31–35, 36–40 та понад 40 років відповідно.

Ураховуючи явне протиріччя між отриманими результатами і даними літератури, які демонструють підвищення частоти ЗРП з віком вагітних [1–2], був проведений аналіз її частоти з урахуванням ступеня вираженості у різних вікових підгрупах.

Під час детальнішого аналізу встановлена чітка залежність від віку жінки ступеня тяжкості цього ускладнення.

ЗРП 2-го ступеня спостерігалася з приблизно однаковою частотою у всіх вікових підгрупах, становлячи серед усіх пацієнок із ЗРП 40,1%, 37,5%, 51,3%, 57,2%, 49%, 47,9% відповідно у вагітних віком 18–25, 26–28, 29–30, 31–35, 36–40 і понад 40 років.

У той самий час значущі відмінності стосувалися кореляції з віком ЗРП 1-го і 3-го ступенів. Так, якщо у вагітних у віці до 30 років (18–25, 26–28, 29–30 років) частота ЗРП 1-го ступеня була достатньо висока (56,9%, 62,5% і 48,7% відповідно), то виражену (3-й ступінь) ЗРП виявляли лише в одній пацієнтки 20-річного віку. Серед пацієнок віком понад 30 років ЗРП 1-го ступеня виявляли з частотою 24,5% у 31–35-річних, зі значно нижчою частотою – 10,2% – у 36–40-річних і не виявлена у жодної пацієнтки віком понад 40 років. Це, мабуть, і пояснює нижчі показники частоти ЗРП без урахування ступеня її вираженості у вагітних старшого віку.

Навпаки, частота ЗРП 3-го ступеня у пацієнок віком 30 років прогресивно підвищувалася, становлячи 18,3%, 40,8% і 52,1% відповідно у 31–35-річних, 36–40-річних і у вагітних віком понад 40 років, що є сповна закономірним.

З 12 пацієнок із ЗРП 3-го ступеня дистрес плода за даними кардіомоніторингового спостереження (різке зниження варіабельності серцевого ритму, ареагивний або слабореактивний нестресовий тест) була діагностована у 4 (33,3%).

Динамічне спостереження за станом плодів у пацієнок із ЗРП включало також оцінювання стану артеріального і венозного кровотоку у системі мати–плацента–плід.

Порушення гемодинаміки у різних ланках системи мати–плацента–плід виявлені у 25 (46,3%) з 54 пацієнок із ЗРП. У всіх цих вагітних діагностували виражену ЗРП 2-го і 3-го ступенів.

Ізольоване підвищення судинної резистентності у маткових артеріях спостерігалось в 11 (20,4%) з 54 вагітних (гіпертонічна хвороба, тривала загроза переривання, прееклампсія).

Порушення кровотоку в артерії пуповини, як ізольовані, так і поєднані з патологічним кровотоком у маткових артеріях, відзначено у 7 (12,9%) з 54 вагітних (ЗРП 2–3-го ступеня).

У 3 пацієнок з тяжкою прееклампсією на тлі гіпертонічної хвороби, ЗРП 3-го ступеня виявлено критичні порушення гемодинаміки в артерії пуповини, а також ознаки централізації кровообігу.

У 2 (66,7%) з 3 пацієнок із ЗРП 3-го ступеня і критичним станом артеріального кровотоку спостерігалось і порушення венозного кровотоку, що слугувало причиною дострокового оперативного розродження у терміні 34 і 35 тиж вагітності відповідно.

Як встановлено у даному дослідженні, гемодинамічні порушення у системі мати–плацента–плід частіше спостерігались у пацієнок зі старших вікових підгруп, що пояснюється вищою частотою у них і виражених ступенів ЗРП, і тяжких форм прееклампсії.

Під час аналізу частоти ЗРП у першо- і повторнороділей виявлено деякі відмінності. У першороділей чітко просліджувався тенденція до наростання частоти даного ускладнення (від 5,4% – у віці 18–25 років до 14,3% – у пацієнок віком понад 40 років) зі збільшенням віку. Вищі показники частоти цього ускладнення у першороділей старшого віку пояснювалися більш високим відсотком вагітностей, що настали у результаті застосування ДРТ, багатоплідністю.

Що стосується повторнороділей, то частота ЗРП не залежала від віку пацієнок і була практично на одному рівні у всіх вікових підгрупах.

Загроза переривання ускладнила перебіг вагітності у 187 (26,2%) з 715 пацієнок. Частота загрози переривання вагітності у жінок віком понад 30 років в 1,65 рази перевищувала таку у пацієнок молодшого віку – до 30 років, що узгоджується з даними літератури і є давно встановленим фактом. Проте під час детальнішого аналізу даного показника з урахуванням виділених вікових градацій були виявлені істотні відмінності.

Так, дещо несподівано виявилася висока частота загрози переривання вагітності у підгрупі пацієнок віком 18–25 років (21,3%), що, мабуть, слід пояснити недостатньою фізіологічною зрілістю репродуктивної системи – з 15 пацієнок 12 (80,0%) були віком молодше 20 років. Цікаво, що частота загрози переривання серед пацієнок віком 18–25 років була практично ідентичною аналогічному показнику у пацієнок віком 31–35 років. Найнижчі показники частоти загрози переривання вагітності спостерігались у 26–28- і 29–30-річних пацієнок.

Навпаки, що абсолютно закономірно й очікувано, найбільш високі показники частоти даного ускладнення (більше 30%) були виявлені у пацієнок старших вікових підгруп: у 108 (31,2%) з 346 вагітних віком 36–40 років і у 21 (33,3%) з 63 вагітних віком понад 40 років. Факторами, що зумовлюють розвиток загрози переривання вагітності у цих вікових підгрупах пацієнок, були обтяжений гінекологічний анамнез, настання вагітності у результаті застосування ДРТ, звичне невиношування різного генезу, багатоплідність. У 25 (19,4%) зі 129 жінок цих двох старших вікових підгруп виявлено поєднання несприятливих чинників, у 10 (7,8%) зі 129 причина загрози переривання вагітності залишилася нез'ясованою.

Зі 187 пацієнок, у яких вагітність ускладнилася загрозою переривання, у 138 (73,8%) була доношена вагітність. Діагноз загрози переривання вагітності у більшості з них ґрунтувався на скаргах пацієнтки і виявленні підвищеного тонуусу матки під час пальпаторного дослідження. Можливо, у частини цих пацієнок (у 113 зі 138 – 81,9%) мала місце гіпердіагностика даного ускладнення, підтвердженням чого слугує і той факт, що довжина шийки матки за даними трансвагінальної ехографії була у межах гестаційної норми. В останніх 25 (18,1%)

пацієнок, у яких діагностували «коротку» шийку матки протягом вагітності, пологи відбулися у 38–41 тиж. Це узгоджується з думкою низки авторів, які відзначали, що 60–70% жінок з «короткою» шийкою матки народжують вчасно [4–5]. Сприятливому результату вагітності при цьому, поза сумнівом, сприяє терапія, що своєчасно проводиться.

Передчасні пологи відбулися лише у 49 (26,2%) зі 187 вагітних із загрозою переривання вагітності. З 49 пацієнок 34 (69,4%) були з одноплідною вагітністю, останні 15 (30,6%) – з двійнями. У цю групу з несприятливим результатом вагітності увійшли пацієнтки із тривалою загрозою переривання, вираженим вкороченням шийки матки за даними трансвагінальної ехографії.

Зі збільшенням віку обстежених пацієнок частота передчасних пологів достовірно підвищувалася, становлячи 4,3% у віковій підгрупі 18–25 років, 6,3% – у підгрупі 26–28 років, 5,6% – у підгрупі 29–30 років, 8,4% – у підгрупі 31–35 років, 9,1% – у підгрупі 36–40 років і 12,4% – у віковій підгрупі понад 40 років. Тобто, найбільш високою частотою передчасних пологів характеризувалася група пацієнок віком понад 40 років. Пояснення цьому факту можна знайти у вищій частоті багатоплідності (5,2%) у підгрупі пацієнок віком понад 40 років. Але навіть за одноплідної вагітності частота передчасних пологів у них перевищувала таку у пацієнок віком молодше 30 років більш ніж у 2 рази.

Під час порівняльного аналізу частоти загрози переривання вагітності протягом періоду гестації і частоти передчасних пологів були виявлені цікаві особливості. Незважаючи на те що у групі найбільш молодих пацієнок (18–25 років) частота загрози переривання досягала 21,3%, передчасно народили лише 3 з 69 жінок – 4,3%. Певну роль вікового чинника ще раз підтверджує і те, що за однакової частоти загрози переривання вагітності у пацієнок віком 18–25 і 31–35 років (21,3 і 20,8% відповідно) передчасні пологи у більш старшій віковій підгрупі спостерігались майже удвічі частіше (8,4% проти 4,3%).

Аналіз частоти передчасних пологів з урахуванням паритету засвідчив зростання даного показника зі збільшенням віку як у першо-, так і в повторнороділей. У той самий час більш значущі відмінності у частоті передчасних пологів залежно від віку пацієнок фіксували у першороділей: 4,1% у віковій підгрупі 18–25 років і 17,9% – у жінок віком понад 40 років. У повторнороділей аналогічні показники становили 5,8% і 11,2% відповідно.

Дещо інші дані були отримані під час аналізу частоти переносування з урахуванням паритету. Частота цього ускладнення у повторнороділей з віком збільшувалася (2,5% – у 18–25 років, 4,4% – у 31–35 років, 6,4% – у пацієнок віком понад 40 років). Що стосується першороділей, то частота переносування була приблизно однаковою у вагітних у віці до 36 років, становлячи 9,4%, 11,2%, 9,6%, 11,2% у вікових підгрупах 18–25, 26–28, 29–30, 31–35 років відповідно. У першороділей віком 36–40 років частота даного ускладнення становили 6,6%, що було в 1,5–2 рази нижче, ніж у молодших. Серед першороділей віком понад 40 років переносування не діагностовано в жодному спостереженні. Отримані результати продемонстрували, що першороділей старшого віку (понад 35 років) частіше розроджують у плановому порядку.

Переносуванням і запізнілими пологами ускладнилася вагітність у 45 (6,3%) з 715 пацієнок. Частота цього ускладнення вагітності мала тенденцію до зниження зі збільшенням віку, становлячи 8,3% у віковій підгрупі 18–25 років і 5,2% – у пацієнок віком понад 40 років. Як випливає з отриманих даних, частота переносування була схожою у 18–25- і 26–28-річних (8,3% і 8,8% відповідно), 29–30- і 31–35-річних (7,5 і 7% відповідно), а також у пацієнок віком 36–40 років і понад 40 років (5,1 і 5,2% відповідно). Отже, найнижчі показники частоти переносування вагітності відзначені серед пацієнок віком 36 років і старших. Настільки низьку частоту запізнілих пологів у цій віковій категорії пацієнок мож-

на пояснити пильнішою увагою лікарів до «старшої» групи вагітних, активнішою тактикою ведення: допологова госпіталізація і підготовка шийки матки до пологів, розширення показань до планового кесарева розтину, що дозволяло не допустити переносування.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що вагітність у жінок різного віку має свої специфічні особливості, які залежать від репродуктивного анамнезу та наявності су-

путньої генітальної патології. Частота і тяжкість преєклампсії, затримки розвитку плода 3-го ступеня, передчасних пологів зростає зі збільшенням віку вагітних. Частота переносування вагітності і запізнених пологів має тенденцію до зниження зі збільшенням віку, що пояснюється пильнішою увагою лікарів до «старшої» групи вагітних і активнішою тактикою ведення.

Отримані результати треба враховувати під час розроблення тактики ведення вагітності у жінок різного віку та паритету.

Особенности течения беременности у женщин различного возраста

В.В. Маркевич

Цель исследования: изучение особенностей течения беременности у женщин различных возрастных групп.

Материалы и методы. Были выделены следующие возрастные подгруппы: 8–25, 26–28, 29–30, 31–35, 36–40 лет и более 40 лет 715 женщин, из которых 281 была первородящей, а 434 – повторнородящими. Было проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследования.

Результаты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что беременность у женщин различного возраста имеет свои специфические особенности, которые зависят от репродуктивного анамнеза и наличия сопутствующей генитальной патологии. Частота и тяжесть преэклампсии, задержки роста плода 3-й степени, преждевременных родов повышается с увеличением возраста беременных. Частота перенашивания беременности и запоздалых родов имеет тенденцию к снижению с увеличением возраста, что объясняется более пристальным вниманием врачей к «старшей» группе беременных и более активной тактикой ведения. **Заключение.** Полученные результаты необходимо учитывать при разработке тактики ведения беременности у женщин различного возраста и паритета.

Ключевые слова: беременность, осложнения, различный возраст.

Features of course of pregnancy at women of various age

V.V. Markevich

The objective: to study features of course of pregnancy at women of various age groups

Materials and methods. Us were allocated the following age subgroups: 8–25, 26–28, 29–30, 31–35, 36–40, more than 40 years, among 715 women from whom 281 were primipara, and 434 – multipara. Clinical-laboratory and tool examination were conducted.

Results. Results of the conducted researches testify that pregnancy at women of various age has the specific features which depend on the genesial anamnesis and existence of accompanying genital pathology. Frequency and gravity of preeclampsia, a growth inhibition of fetus of 3 degrees, premature births increases with augmentation of age of pregnant women. Frequency of prolongation of pregnancy and overdue labors tends to depression with age augmentation that is explained by closer attention to the «senior» group of pregnant women and more active tactics of maintaining.

Conclusion. The received results needs to be considered to development of tactics of conducting pregnancy at women of various age and parity.

Key words: pregnancy, complications, various age.

Сведения об авторе

Маркевич Валентина Владимировна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойко В.І., Болотна М.А., 2013. Плацентарна дисфункція у юних первородящих у порівняльному аспекті. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика: 22:5:1:58–63.
2. Бойко В.І., Болотна М.А., 2015. Діагностика та профілактика плацентарної дисфункції у юних жінок, які народжують вперше. Здоров'я жінки: 8:110–112.
3. Болотна М.А., 2014. Перинатальна патологія у жінок, які народжують вперше до 18 років. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика:23:6:1:14–17.
4. Болотна М.А., 2014. Вагітні до 18 років – як група ризику акушерської та

перинатальної патології. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика: 23:6:2:20–23.

5. Хаца І.І., Трещак І.І., 2008. Особливості гормонального статусу в період гестації первородящих старше 30 лет. Збірник наукових праць «Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імуно-

гії та медичної генетики». Київ-Луганськ:5:119–121.

6. Яковлева Е.Б., 2011. Частота і структура перинатальної смертності у різних вікових групах жінок, які народжують вперше. Одеський медичний журнал:3:97-103.

7. Яковлева Э.Б., 2014. Юный возраст матери и состояние здоровья ребенка. Педиатрия.: 3:62–65.

Статья поступила в редакцию 23.04.2018

Особливості прокоагулянтної ланки системи гемостазу та перебігу вагітності і пологів у ВІЛ-інфікованих жінок

С.Є. Савченко¹, Т.В. Коломійченко¹, О.І. Гервазюк^{1,2}

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

Мета дослідження: вивчення змін у прокоагулянтній ланці системи гемостазу та перебігу вагітності і пологів у ВІЛ-інфікованих жінок залежно від клінічної стадії і початку вищоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ).

Матеріали та методи. У 150 ВІЛ-інфікованих вагітних та роділь оцінювали прокоагулянтну ланку системи гемостазу за кількістю загального фібриногену (Ф), протромбіну за Квіком, активованого часткового тромболітичного часу (АЧТЧ) та стан системи «мати–плацента–плід», а також об'єм кровотеч під час пологів.

Результати. Під час дослідження прокоагулянтної ланки у жінок з II та III клінічними стадіями ВІЛ-інфекції у II триместрі спостерігалася тенденція до гіперкоагуляційного стану, що проявлялося підвищенням рівнів Ф, протромбіну за Квіком та скороченням АЧТЧ. У III триместрі у цих пацієнток вже була виявлена достовірна різниця даних показників порівняно із контрольною групою ($p < 0,05$). Зміни лабораторних показників у III триместрі проявляються погіршенням стану системи «мати–плацента–плід» у переважній кількості вагітних з II та III клінічними стадіями при УЗД з доплерометрією ($p < 0,05$). Під час пологів відзначено гіпокоагуляційний стан у жінок з III клінічною стадією ВІЛ-інфекції та роділь, що розпочали вживання препаратів ВААРТ під час даної вагітності ($p < 0,05$).

Заключення. Перебіг вагітності у жінок з II та III клінічними стадіями ВІЛ-інфекції характеризується наявністю гестаційних та перинатальних ускладнень на тлі гіперкоагуляційного стану. Під час пологів у ВІЛ-інфікованих з III клінічною стадією та жінок, які розпочали вживати препарати ВААРТ під час даної вагітності, спостерігається схильність до кровотеч, що підтверджується змінами коагулограми.

Ключові слова: ВІЛ-інфіковані вагітні, ВІЛ-інфіковані роділлі, прокоагулянтна ланка системи гемостазу, система «мати–плацента–плід», кровотеча під час пологів.

Тромбогеморагічні ускладнення посідають провідні місця у структурі материнської смертності та є актуальною проблемою акушерсько-гінекологічної служби.

Система гемостазу – це біологічна система, дія якої спрямована на збереження рідкого стану циркулюючої крові, підтримання цілісності кровоносних судин та спинення кровотечі у разі їхнього пошкодження, зберігаючи у кровоносному руслі достатній об'єм циркулюючої крові і забезпечуючи тим самим нормальне кровопостачання органів [1, 14].

Ще з 1964 р. завдяки дослідженням незалежних науковців (Davie E.W., Ratnoff O.D., Macfarlane R.G.) у процесі згортання крові умовно виділяють судинно-тромбоцитарний, прокоагулянтний гемостаз, природні антикоагулянти та систему фібринолізу [9].

Прокоагулянтний (вторинний) гемостаз забезпечується факторами згортання крові (II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII) [15, 18].

Прийнято умовно розділяти прокоагулянтну ланку системи гемостазу на «внутрішній» (розпочинається з активації фактора XII у разі порушення цілісності судини), «зовнішній» (запускається з попадання у кровоносне русло тканинного фактора (ТФ), який активує фактор VII) та загальний шляхи [8, 11, 17, 19].

Сучасним уявленням процесу гемостазу є клітинна модель (Н. Hoffman, 2011), що описує гемостаз *in vivo*. Вона принципово не відрізняється від класичної каскадної моделі процесу згортання крові, а відображає єдність коагуляційних та антикоагуляційних систем у процесі гемостазу. Основними аспектами цієї концепції є [20]:

1. Процес згортання крові є єдиним і пов'язаний з гемостатичними реакціями тромбоцитів.

2. Коагуляційний процес у фізіологічних умовах локалізований зоною дефекту судини. Його непоширенню сприяють протизгортальна система і нормально функціонуючі ендотеліоцити.

3. Надмірний рівень тромбіну в організмі людини інактивується антитромбіном III (АТ III), який також активний щодо факторів XIIa, XIa, IXa, Xa.

4. Підтриманню крові у рідкому стані сприяють ретикулоендотеліальна система і гепатоцити за допомогою специфічного видалення активованих факторів згортання крові і фібриногену без будь-якого впливу на попередники. Це відбувається шляхом обмеження коагуляції за участю інгібітору шляху тканинного фактора – тромбомодуліну.

Відомо, що вагітність є станом, за якого відбуваються компенсаторні зміни в усіх органах та системах, зокрема у системі гемостазу. З прогресуванням вагітності адаптаційним механізмом для організму матері та плода є активація судинно-тромбоцитарної та прокоагулянтної ланок системи гемостазу, що досягає максимуму у III триместрі перед початком пологів і слугує фактором забезпечення спинення кровотечі під час пологів та у післяпологовий період [2, 6, 12, 13, 22].

За наявності патологічного фактора, до якого належить вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), відбуваються певні зміни у системі гемостазу, що можуть призводити до ускладнень як тромбоцитарної та прокоагулянтної ланок системи гемостазу, що досягає максимуму у III триместрі перед початком пологів і слугує фактором забезпечення спинення кровотечі під час пологів та у післяпологовий період [2, 6, 12, 13, 22].

ВІЛ є соціально небезпечним інфекційним захворюванням, боротьба з яким проводиться міжнародними зусиллями вже понад чверть віку.

Інфекція, спричинена ВІЛ, – це інфекційне захворювання, що повільно прогресує, уражуючи імунну систему, внаслідок чого організм стає високосприятливим до різних опортуністичних інфекцій і пухлин. Це зрештою призводить до загибелі хворого [7].

За результатами аналізу ВООЗ та ЮНЕЙДС, Україна залишається регіоном з високим рівнем поширення ВІЛ-інфекції серед країн Східної Європи та Центральної Азії. Жінки залишаються більш уражуваними до інфікування ВІЛ, поширеність ВІЛ серед них становить 27,6%, серед чоловіків – 20,5% [10].

Стан прокоагулянтної ланки системи гемостазу в обстежених жінок у III триместрі вагітності

Показник	IA група, n=40	IB група, n=30	II група, n=40	III група, n=40	Контрольна група, n=40
Ф, г/л	5,8±0,9	3,5±0,6	7,1±1,1*	7,8±1,2*	4,3±0,7
АЧТЧ, с	27,8±4,4	34,7±6,3	17,7±2,8*	16,4±2,6*	30,1±4,8
Протромбін за Квіком, %	97,6±15,4	149,8±27,3	152,3±24,0*	153,6±24,3*	94,2±14,9

Примітка. * – Різниця достовірна щодо показника вагітних контрольної групи (p<0,05).

Стан прокоагулянтної ланки системи гемостазу у роділь

Показник	IA група, n=40	IB група, n=30	II група, n=40	III група, n=40	Контрольна група, n=40
Ф, г/л	5,1±0,8	2,9±0,5*	5,8±0,9	2,2±0,3*	5,3±0,8
АЧТЧ, с	25,6±4,04	42,9±7,8*	23,5±3,7	39,8±6,3*	24,2±3,8
Протромбін за Квіком, %	119,7±18,9	74,9±13,7*	126,2±19,9	76,5±12,1*	129,2±20,4

Примітка. * – Різниця достовірна щодо показника вагітних контрольної групи (p<0,05).

Гемодинамічні порушення у системі «мати–плацента–плід», n (%)

Показник	IA група, n=40	IB група, n=30	II група, n=40	III група, n=40	Контрольна група, n=40
Гемодинамічні порушення IA ст.	5 (12,5)	4 (13,3)	3 (7,5)	2 (5)	7 (17,5)
Гемодинамічні порушення IB ст.	4 (10)	2 (6,7)	7 (17,5)*	8 (20)*	3 (7,5)
Гемодинамічні порушення II ст.	2 (5)	1 (3,3)	11 (27,5)*	14 (35)*	1 (2,5)
Гемодинамічні порушення III ст.	-	-	2 (5)	3 (7,5)	-

Примітка. * – Різниця достовірна щодо показника вагітних контрольної групи (p<0,05).

Ураховуючи пандемічний характер поширення ВІЛ у світі та ураження жінок репродуктивного віку, ВІЛ-інфекція у вагітних становить велику проблему у сфері акушерства, гінекології та перинатології та обґрунтовує необхідність вивчення впливу ВІЛ на систему гемостазу.

Мета дослідження: вивчення змін у прокоагулянтній ланці системи гемостазу та перебігу вагітності і пологів у ВІЛ-інфікованих жінок залежно від клінічної стадії і початку вживання препаратів ВААРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі інфекційного акушерського відділення Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини НМАПО імені П.Л. Шупика було обстежено 190 жінок у II і III триместрах вагітності та під час пологів.

До основної групи включено 150 вагітних з ВІЛ-інфекцією, які були розподілені на групи залежно від клінічної стадії ВІЛ. До I групи увійшли 70 вагітних з I клінічною стадією ВІЛ, яка була поділена на IA групу – 40 вагітних з I клінічною стадією ВІЛ-інфекції та застосуванням ВААРТ до даної вагітності та IB групу – 30 вагітних з I клінічною стадією ВІЛ-інфекції та початком вживання препаратів ВААРТ під час даної вагітності. До II групи увійшли 40 жінок із II

клінічною стадією ВІЛ та до III групи – 40 вагітних з III клінічною стадією ВІЛ-інфекції.

До групи контролю увійшли 40 вагітних без ВІЛ-інфекції.

З вибірки були виключені пацієнтки з багатоплідною вагітністю, іншою інфекційною патологією, відомою спадковою патологією системи гемостазу, тяжкою екстрагенітальною патологією, жінки із IV клінічною стадією ВІЛ тощо.

Стан прокоагулянтної ланки гемостазу оцінювали за кількістю загального фібриногену (Ф), протромбіну за Квіком, активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ).

Ультразвукове дослідження (УЗД) з доплерометрією фетоплацентарного комплексу проводили на апараті Philips HD 11 XE. У визначенні ступеня тяжкості порушень кровотоку у системі «мати–плацента–плід» використовували класифікацію М.В. Медведєва (1999).

Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час дослідження прокоагулянтної ланки гемостазу у жінок з II та III клінічними стадіями ВІЛ-інфекції у II триместрі спостерігалась тенденція до гіперкоагуляційного ста-

ну, що проявлялось підвищенням рівнів Ф, протромбіну за Квіком та скороченням АЧТЧ. У III триместрі у цих пацієнток вже була виявлена достовірна різниця даних показників порівняно із контрольною групою (табл. 1). В обстежуваних, що розпочали вживання препаратів ВААРТ під час даної вагітності, відзначали тенденцію до зниження концентрації Ф та протромбіну за Квіком.

З прогресуванням вагітності фіксували підвищення рівня Ф, що зумовлено збільшенням його синтезу та відповідає літературним даним [16].

У II триместрі рівень Ф становив $3,7 \pm 0,6$ г/л у пацієнток IA групи, $3,9 \pm 0,7$ г/л – у жінок IB групи, $4,8 \pm 0,8$ г/л – у II групі, у III групі – $4,9 \pm 0,8$ г/л та $3,6 \pm 0,6$ г/л – у контрольній групі ($p > 0,05$).

У III триместрі даний показник підвищився в 1,6 разу у IA групі, в 1,5 та в 1,6 разу – у II і III групах відповідно і в 1,2 разу – у пацієнток контрольної групи.

У пацієнток, що розпочали ВААРТ під час даної вагітності, цей показник дорівнював $3,5 \pm 0,6$ г/л.

АЧТЧ є скринінговим методом, який відображає зміну активності факторів «внутрішнього» шляху згортання крові: факторів VIII, IX, XI, XII, прекалікреїну (фактор Флетчера) і високомолекулярного кініногену (фактор Фіндджеральда) [3].

У II триместрі у IA групі АЧТЧ був на рівні $29,2 \pm 4,6$ с, у IB групі – $32,4 \pm 5,9$ с, у II групі – $21,8 \pm 3,4$ с, у III групі – $20,7 \pm 3,3$ с та $33,2 \pm 4,7$ с у жінок контрольної групи ($p > 0,05$).

У III триместрі цей показник був скорочений відповідно до рівня жінок контрольної групи – в 1,1 разу у IA групі, в 1,7 та 1,8 разу – у II та III групах. У пацієнток IB групи показник АЧТЧ незначно зріс і дорівнював $34,7 \pm 6,3$ с.

Визначення рівня протромбіну за Квіком дозволяє не тільки виявити зміни у «зовнішньому» шляху коагуляційної ланки, а й простежити прокоагулянтну функцію печінки, що зумовлено локалізацією у печінці вітаміну К, який відповідальний за синтез функціонально активних факторів згортання (II, VII, IX, X) [3].

Рівень протромбіну за Квіком у II триместрі в обстежуваних IA групи становив $93,7 \pm 14,8\%$, $113 \pm 20,6\%$ – у IB групі, у пацієнток II групи – $01,9 \pm 16,1\%$, у III групі – $99,3 \pm 15,7\%$ та $91,6 \pm 14,5\%$ – у контрольній групі ($p > 0,05$).

У III триместрі відзначали достовірне збільшення даного показника у пацієнток II та III груп в 1,6 разу. Також була відзначена тенденція до збільшення рівня протромбіну за Квіком у пацієнток, що розпочали ВААРТ під час даної вагітності ($149,8 \pm 27,3\%$).

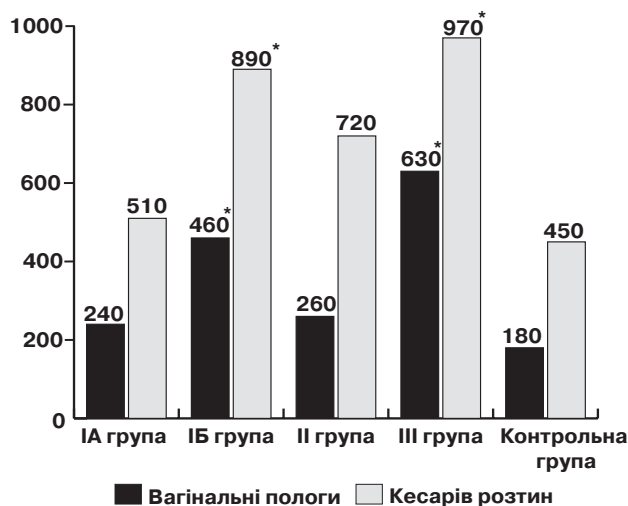
Під час пологів, згідно з результатами дослідження, відбуваються певні зміни у прокоагулянтній ланці системи гемостазу у жінок з III клінічною стадією та пацієнток, що розпочали ВААРТ під час даної вагітності (табл. 2).

Рівень Ф у роділь IA та II груп майже не відрізнявся від показника жінок контрольної групи ($5,1 \pm 0,8$ г/л, $5,8 \pm 0,9$ г/л та $5,3 \pm 0,8$ відповідно), тоді як в обстежуваних IB та III груп даний показник був достовірно нижче (в 1,8 та 2,4 разу відповідно).

АЧТЧ у пацієнток з III клінічною стадією під час пологів був подовжений порівняно з показником у жінок контрольної групи в 1,6 разу, у роділь IB групи – в 1,8 разу. Рівень протромбіну за Квіком, навпаки, був зменшений у цих жінок в 1,7 разу.

Під час аналізу УЗД та доплерометрії у III триместрі виявлено, що у ВІЛ-інфікованих вагітних з II та III клінічними стадіями ВІЛ-інфекції більш частіше спостерігаються ПД та гемодинамічні порушення у системі «мати–плацента–плід».

Структурні зміни плаценти було діагностовано у 4 (10,0%) випадках у IA групі та у 2 (6,7%) – у IB групі, у 31 (77,5%) випадку у жінок II групи, у 33 (82,5%) випадках у III групі та у 6 (15,0%) випадках у контрольній групі. Част-



Примітка. * – Різниця достовірна щодо показника вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Об'єм загальної крововтрати в обстежених жінок під час пологів, мл

кове непрогресуюче відшарування плаценти було виявлено у 2 (5%) пацієнток IA групи та 3 (10,0%) вагітних IB групи, 4 (10,0%) жінок II групи, 17 (42,5%) обстежених з III клінічною стадією проти 1 (2,5%) вагітної контрольної групи.

Гемодинамічні порушення у системі «мати–плацента–плід» IA ступеня було виявлено у 5 (12,5%) пацієнток I групи, у 3 (7,5%) жінок II групи та у 2 (5%) обстежених III групи проти 7 (17,5%) вагітних контрольної групи (табл. 3). Порушення кровотоку IB ступеня діагностовано у 4 (10%) жінок I групи, у 7 (17,5%) пацієнток II групи, у 8 (20%) вагітних III групи та 3 (7,5%) – контрольної групи.

Гемодинамічні порушення II ступеня спостерігалися у 2 (5%) пацієнток I групи, в 11 (27,5%) жінок II групи та у 14 (35%) вагітних III групи проти 1 (2,5%) обстежуваної контрольної групи.

Гемодинамічні порушення III ступеня було виявлено у 2 (5%) хворих II групи та у 3 (7,5%) пацієнток III групи, що стало показанням для розродження шляхом кесарева розтину в ургентному порядку. У I та контрольній групах даного порушення кровотоку у системі «мати–плацента–плід» не виявлено.

Затримка розвитку плода (ЗРП) 1-го та 2-го ступенів як прояв ПД достовірно частіше була діагностована у вагітних з II та III клінічною стадією.

Отже, ЗРП 1-го ступеня спостерігалась з однаковою частотою у пацієнток IA та IB груп – 4 вагітні, у II групі – у 5 вагітних, у III групі – у 6 пацієнток та у 3 жінок контрольної групи.

Частота ЗРП 2-го ступеня у жінок з ВІЛ-інфекцією перевищувала даний показник у пацієнток контрольної групи у 2 рази у I групі, у 10 разів – у II групі та у 12 разів – у вагітних III групи. ЗРП 3-го ступеня спостерігалась у 3 жінок II групи та у 5 вагітних з III клінічною стадією і не була виявлена у вагітних I та контрольної груп.

ПВНРП діагностували в 1 (2,5%) обстежуваної II групи та 3 (7,5%) вагітних III групи. Дистрес плода був виявлений у 3 (7,5%) жінок II групи та 6 (15%) пацієнток III групи. Ці загрози стани для матері та плода стали підставою для екстреного розродження шляхом кесарева розтину.

Привертала на себе увагу достовірна різниця між об'ємом загальної крововтрати (ЗК) у ВІЛ-інфікованих жінок з III клінічною стадією та роділь, що розпочали застосування ВААРТ при даній вагітності (малюнок).

Так, середній об'єм ЗК у роділь IA та II груп під час вагінальних пологів не перевищував 350 мл та не вимагав за-

стосування додаткових медичних препаратів для спинення кровотечі.

У роділь III групи об'єм ЗК перевищував даний показник контрольної групи у 3,5 разу, що потребувало застосування медикаментозної терапії, спрямованої на спинення кровотечі. Під час вагінальних пологів у жінок, що розпочали вживання препаратів ВААРТ під час даної вагітності, також спостерігалось збільшення ЗК (у 2,6 разу).

Аналогічна ситуація спостерігалась і під час кесарева розтину. Саме у роділь з III клінічною стадією та жінок, що розпочали ВААРТ під час даної вагітності, відзначали схильність до кровотеч щодо контрольної групи (відповідно у 2,6 та 2,0 разу більше) ($p < 0,05$).

Отже, згідно з результатами даного дослідження, у ВІЛ-інфікованих жінок з II та III клінічними стадіями у II триместрі спостерігалась тенденція до гіперкоагуляційного стану, а у III триместрі відзначено достовірну різницю лабораторних показників коагулограми щодо вагітних без наявності ВІЛ.

Зміни лабораторних показників у III триместрі проявляються погіршенням стану системи «мати-плацента-плід» у більшості вагітних з II та III клінічними стадіями під час УЗД з доплерометрією.

Привертає увагу тенденція до гіпокоагуляційного стану за даними коагулограми у III триместрі у жінок, які розпочали ВААРТ під час даної вагітності, що, можливо пов'язано із транзиторним побічним впливом препаратів ВААРТ на гепатоцити, який проявляється зниженням прокоагуляційної функції печінки.

Під час пологів, навпаки, відзначено гіпокоагуляційний стан у жінок з III клінічною стадією ВІЛ-інфекції, як і зниження рівнів Ф, протромбіну за Квіком та подовження АЧТЧ, що клінічно проявляється схильністю до кровотеч у цих жінок.

Особенности прокоагулянтного звена системы гемостаза у ВИЧ-инфицированных беременных и рожениц

С.Е. Савченко, Т.В. Коломийченко, О.И. Гервазюк

Цель исследования: изучение изменений в прокоагулянтном звене системы гемостаза у ВИЧ-инфицированных беременных и рожениц в зависимости от клинической стадии и начала высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

Материалы и методы. У 150 ВИЧ-инфицированных беременных и рожениц оценивали прокоагулянтное звено системы гемостаза по количеству общего фибриногена (Ф), протромбина по Квику, активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) и состоянию системы «мать-плацента-плод», а также объему кровопотери во время родов.

Результаты. При исследовании прокоагулянтного звена у женщин со II и III клиническими стадиями ВИЧ-инфекции во II триместре наблюдалась тенденция к гиперкоагуляционному состоянию, что проявлялось повышением уровней Ф, протромбина по Квику и сокращением АЧТВ. В III триместре у этих пациенток уже была выявлена достоверная разница данных показателей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Изменения лабораторных показателей в III триместре проявляются ухудшением состояния системы «мать-плацента-плод» у подавляющего количества беременных со II и III клиническими стадиями при УЗИ с доплерометрией ($p < 0,05$). В родах отмечается гипокоегуляционное состояние у женщин с III клинической стадией ВИЧ-инфекции и рожениц, что начали прием препаратов ВААРТ во время данной беременности ($p < 0,05$).

Заключение. Течение беременности у женщин со II и III клиническими стадиями ВИЧ-инфекции характеризуется наличием гестационных и перинатальных осложнений на фоне гиперкоагуляционного состояния. В родах у ВИЧ-инфицированных с III клинической стадией и женщин, которые начали прием препаратов ВААРТ во время данной беременности, наблюдается склонность к кровотечениям, что подтверждается изменениями коагулограммы.

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные беременные, ВИЧ-инфицированные роженицы, прокоагулянтное звено системы гемостаза, система «мать-плацента-плод», кровопотеря в родах.

ВИСНОВКИ

1. Для ВІЛ-інфікованих вагітних з II та III клінічними стадіями у III триместрі характерний гіперкоагуляційний стан, про що свідчать підвищення рівні фібриногену, протромбіну за Квіком та скорочення АЧТЧ.

2. Для вагітних з II та III клінічними стадіями характерний високий рівень гестаційних та перинатальних ускладнень (структурні зміни плаценти у 77,5% і 82,5%, гемодинамічні порушення II та III ст. у системі «мати-плацента-плід» у 27,5% і 35% та 5% і 7,5%, затримка розвитку плода 3-го ступеня у 7,5% і 12,5% та дистрес плода у 7,5% і 15% відповідно).

3. У жінок з I клінічною стадією ВІЛ-інфекції, що розпочали ВААРТ під час даної вагітності, відзначено тенденцію до гіпокоагуляційного стану у III триместрі. Такі зміни були клінічно реалізовані підвищеною крововтратою під час пологів ($460 \pm 83,9$ мл під час вагінальних пологів та $890 \pm 162,5$ мл під час кесарева розтину).

4. У ВІЛ-інфікованих роділь з III клінічною стадією спостерігається підвищена крововтрата ($630 \pm 99,6$ мл під час вагінальних пологів та $970 \pm 153,4$ мл під час кесарева розтину), що відповідає виявленим змінам у прокоагулянтній ланці під час лабораторного дослідження (зменшення рівнів фібриногену та протромбіну за Квіком та подовження АЧТЧ).

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати дослідження обґрунтовують доцільність вивчення стану всіх ланок системи гемостаза та біохімічні показники у ВІЛ-інфікованих вагітних з метою виявлення і розроблення патогенетично обґрунтованої системи діагностики, профілактики та лікування тромбоембологічних ускладнень у цієї категорії хворих.

Features of the hemostasis procoagulation link, pregnancy outcomes and parturition in HIV-infected women

S.E. Savchenko, T.V. Kolomyichenko, O.I. Gervazyuk

The objective: to study the changes in the procoagulant link of the hemostasis system, the course of pregnancy and parturition peculiarities in HIV-infected women, depending on the clinical stage and the onset of haart.

Materials and methods. In 150 HIV-infected pregnant women and parturients, a procoagulant link of hemostasis was evaluated by meanings of total fibrinogen, prothrombin, activated fractional thromboplastin time, as well as the status of the mother-placenta-fetus system and peripart blood loss amount.

Results. Study of the procoagulant link in women with II and III clinical stages of HIV-infection in the second trimester showed a tendency to a hypercoagulative conditions, with increased levels of fibrinogen, prothrombin and short activated fractional thromboplastin time. In the third trimester, these patients already had a significant difference in these parameters compared to the control group ($p < 0,05$). Laboratory changes in the 3rd trimester correlate with impairment of the «mother-placenta-fetus» system discovered by ultrasound and doplerometry in the vast majority of pregnant women with II and III clinical stages ($p < 0,05$). A state of hypocoagulation is observed during parturition in women with the III clinical stage of HIV-infection and in parturients who started taking HAART during this pregnancy ($p < 0,05$).

Conclusions. The pregnancy course in women with II and III clinical stages of HIV-infection is characterized by the presence of gestational and perinatal complications caused by hypercoagulation. During parturition in HIV-infected patients with the III clinical stage and in parturients who started taking HAART during this pregnancy, there is a tendency to periportal haemorrhages, which confirms by coagulogram changes.

Key words: HIV-infected pregnant women, HIV-infected parturient, procoagulant link of hemostasis system, mother-placenta-fetus system, peripart blood loss.

Савченко Сергей Евгеньевич – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Г. Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33. *E-mail: kagir@ukr.net*

Коломийченко Татьяна Васильевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Г. Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33. *E-mail: kagir@ukr.net*

Гервазюк Ольга Игоревна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Г. Сталинграда, 16; тел.: (096) 372-71-99. *E-mail: olga82orama@gmail.com*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александрова Е.В. и др. Система регуляции агрегатного состояния крови: компоненты, функции, диагностика нарушений. – 2013.
2. Беременность высокого риска: монография /А.Д. Макацария [и др.] ; ред. А.Д. Макацария, Ф.А. Червенака, В.О. Бицадзе. – М.: МИА, 2015. – 920 с.
3. Берковский А.Л. и др. Скрининговые тесты плазменного гемостаза. Методы исследования. – М., 2016. – 70 с.
4. Вартанов В.Я. и др. Профилактика и лечение гипокоагуляционных кровотечений у ВИЧ-инфицированных беременных //Тольяттинский медицинский консилиум. – 2011. – № 5–6. – С. 22–27.
5. Вартанов В.Я., Кругова Л.В., Шифман Е.М. Нарушения гемостаза у ВИЧ-инфицированных беременных на фоне химиопрофилактики антиретровирусными препаратами и пути их коррекции //Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 6.
6. Верейна Н.К., Синицын С.П., Чулков В.С. Динамика показателей гемостаза при физиологически протекающей беременности // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 2.
7. ВИЧ-инфекция: психологические и социальные основы исследования и превенции: учебно-методическое пособие / под общ. ред. А.В. Шаболтас. – СПб.: СПбГУ, Факультет психологии, 2012.
8. Внутренний путь свертывания крови/ Г.А. Яровая и др. //ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. – 68 с.
9. Войцеховский В.В. и др. Геморрагический синдром в клинической практике. – Благовещенск: ООО «ПК Одеон», 2014.–254 с.
10. Інформаційний бюлетень № 45 «Віл-інфекція в Україні» від 2016 р.
11. Лавриненко В.А., Бабина А.В. Физиология крови для студентов КРИ: Учебно-методическое пособие // Новосибирский государственный университет. – 2015. – 116 с.
12. Медведь В.И. Венозный тромбоз эмболизм в акушерстве. Основные положения международных и национальных рекомендаций // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2015. – № 10. – С. 5–9.
13. Момот А.П. и др. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на разных сроках физиологической беременности //Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 27–31.
14. Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И. Патофизиология: учебник в 2-х томах //Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д., Уразова О.И. – М.: Гэотар-Медиа, 2012.
15. Основы клинической гематологии: учеб. пособие / А.Т. Фиясь, И.Р. Ерш. – Минск: Выш. шк., 2013. – 271 с.
16. Павловская Ю.М., Воробьева Н.А. Фибриноген и фактор XIII при беременности //Журнал медико-биологических исследований. – 2015. – № 1.
17. Патологическая физиология: рабочая тетрадь / Ф.И. Висмонт [и др.] // Белорус. гос. мед. ун-т, каф. патолог. физиологии. – Минск: БГМУ, 2016. – 194 с.
18. Патофизиология системы крови /Е.В. Леонова, Ф.И. Висмонт. – 2-е изд., испр. и доп. – Минск: Выш. шк., 2013. – 144 с.
19. Физиология: учебник для студентов лечеб. и педиатр. фак-тов / Под ред. В.М. Смирнова, В.А. Правдивцева, Д.С. Свешникова. - 5-е изд., испр. и доп. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – 512 с.
20. Шишонко А.И., Щербаква И.Г., Гребенникова И.В. Современные аспекты гемостаза //Международный студенческий научный вестник. Электронный научный журнал. – Пенза, – 2015. – № 2. – С. 123–126.
21. Funderburg N.T. Markers of coagulation and inflammation often remain elevated in ART-treated HIV-infected patients //Current opinion in HIV and AIDS. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 80.
22. Karlsson O. Haemostasis during pregnancy, labour and postpartum haemorrhage. – 2014.
23. Kiefer E. et al. Association of markers of hemostasis with death in HIV-infected women //Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999). – 2014. – Т. 67, № 3. – С. 287.
24. Sule A.A. et al. Risk of venous thromboembolism in patients infected with HIV: a cohort study //The International journal of angiology: official publication of the International College of Angiology, Inc. – 2013. – Т. 22, № 2. – С. 95.

Статья поступила в редакцию 29.05.2018

Особенности течения беременности и родов у женщин, инвазированных лямблиями

Гасымова Гонель Малик гызы, Багирова Хиджран Фиридун кызы
Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Проведенными исследованиями установлено, что лямблиоз является фактором риска неблагоприятного течения и исхода беременности как для матери, так и для плода, проявляющегося значительным количеством осложнений, наиболее грозными из которых являются сочетанный гестоз, привычное невынашивание беременности, острая и хроническая гипоксия плода. Наиболее частыми осложнениями среди беременных было преждевременное излитие вод (25,0±5,8% – в 1-й и 19,7±4,4% – во 2-й группах, 13,3±5,1% – в группе сравнения) и аномалии родовой деятельности (соответственно 14,3±3,8%, 17,6±4,6% и 7,1%). Также отмечалось частичное прикрепление плаценты – 5 (8,9±3,8%) случаев у женщин 1-й группы, 10 (12,3±3,8%) – 2-й группы и у 2 (4,4%) женщин группы сравнения. Родоразрешение путем кесарева сечения у пациенток с лямблиозом произведено в 33 (18,1±2,8%) случаях.

Ключевые слова: лямблиоз, беременность, паразитоз, диагностика.

Лямблиоз является одной из наиболее распространенных инвазий среди детей. Актуальность лямблиоза у детей во многом связана с тем, что очень часто его клинические проявления сочетаются с разными вариантами гастроэнтерологической патологии, а именно:

- мальабсорбцией,
- синдромом избыточного роста в тонкой кишке кишечной микрофлоры,
- поливитаминовой недостаточностью,
- функциональными изменениями пищеварительного тракта,
- развитием аллергических заболеваний,
- атопическим дерматитом,
- рецидивирующей крапивницей,
- гастроинтестинальными вариантами пищевой аллергии.

Без соответствующего лечения данные заболевания приобретают рецидивирующий характер [1, 2, 3, 4, 5]. Отсутствие точного диагноза не позволяет назначать адекватное лечение. Отмечается, особенно в последние годы, тенденция к увеличению числа случаев лямблиоза в странах Африки, Азии, Латинской Америки. В этих странах ежегодно диагностируют заражение лямблиозом примерно 200 млн человек [5, 6].

Наряду с этим в доступной литературе имеются лишь немногочисленные работы, в которых описано влияние лямблиоза на состояние новорожденных и их матерей. Указывается, что у детей, рожденных женщинами, инвазированными лямблиями, в 1,5 раза чаще выявляют перинатальную патологию [6, 7].

Многочисленными авторами установлено, что материнские антилямблиозные антитела IgG через плаценту передаются плоду. У небольшого числа матерей имелись характерные клинические признаки заболевания, в то время как у 85,0% инфицированных младенцев на первом году жизни фиксировали случаи диареи и другие симптомы лямблиоза [3, 5, 6, 7].

Сложность дифференциации клинических проявлений лямблиоза и признаков гестоза объясняется тем, что отрицательное влияние лямблий на организм беременных изучают в основном в связи с процессами алергизации матери или с

позиций наличия осложнений в развитии плода и новорожденного, но практически не учитывают эффекты влияния лямблиоза на характер течения и исход родов.

Цель исследования: изучение особенностей течения беременности и родов у женщин, инвазированных лямблиями, в г. Баку.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании с целью осуществления поставленных задач на основании разработанных нами клинико-лабораторных данных за период с 2015 по 2017 год было обследовано 137 беременных в возрастной группе от 18 до 45 лет (средний возраст – 28,42±4,8 года), инвазированных лямблиями, в сроке 16–40 нед гестации (основная группа). Дополнительно в качестве группы контроля в исследование были включены 45 беременных в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст – 25,38±3,6 года) без наличия протозойной инвазии и клинических ее проявлений в анамнезе. Все беременные прошли паразитологический скрининг для обнаружения лямблиоза.

В ходе исследования всех обследованных беременных наблюдали проспективно.

Критериями включения являлись:

- наличие беременности,
- протозойная инвазия,
- возраст пациенток от 18 до 45 лет,
- информированное согласие беременной на участие в исследовании.

Критериями исключения были:

- сахарный диабет,
- артериальная гипертензия 3-й степени,
- ишемическая болезнь сердца,
- системные заболевания соединительной ткани и крови,
- злокачественные новообразования,
- отказ от участия в исследовании.

С целью изучения характерных особенностей влияния лямблиоза на течение и исход беременности для обследования беременных применяли классические акушерские методы и клинико-лабораторные исследования, а также методы определения алергологического статуса и диагностики лямблиоза. Особое внимание при сборе анамнеза уделяли выявлению признаков алергизации организма беременной и частоте распространения основных факторов риска заражения лямблиозом. Для выявления протозойной инвазии проводили паразитологические исследования у всех беременных методом определения в фекалиях цист лямблий. Для сохранения цист лямблий в исследуемом материале беременные были обследованы с применением консерванта Берроуза. Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных методов непараметрической и параметрической статистики в рамках программы Statsoft Windows (США), версия 5,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от характера течения настоящей беременности при разных клинических формах лямблиоза беременные основной группы были разделены на следующие группы:

Таблица 1

Возрастная характеристика обследованных беременных

Возраст, годы Группа	18–20		21–35		36–45	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Основная, n=137	11	8,0±2,4	92	67,1±4,1	34	24,8±3,7
Контрольная, n=45	4	8,9±4,2	29	64,4±7,1	12	26,7±6,7

Таблица 2

Сроки и способы родоразрешения беременных групп исследования

Способ и срок родоразрешения	Основная группа, n=137				Контрольная группа, n=45		P
	1-я группа, n=56		2-я группа, n=81		Абс. число	%	
	Абс. число	%	Абс. число	%			
Роды срочные (37–40 нед)	56	100	70	86,4±3,8	45	100	
Из них роды срочные оперативные (37–40 нед)	8	14,3±4,6	16	19,8±4,4	2	4,4±2,4	
Роды преждевременные (34–36 нед)	0	0	11	13,6±3,8	0	0	<0,01
Из них роды преждевременные оперативные (34–36 нед)	0	0	9	11,1±3,5	0	0	<0,01

Таблица 3

Структура и частота патологических состояний у обследованных женщин во время беременности

Вид патологии	Основная группа, n=137				Контрольная группа, n=45		P
	1-я группа, n=56		2-я группа, n=81		Абс. число	%	
	Абс. число	%	Абс. число	%			
Анемия	23	41,1±6,6	51	62,9±5,4	4	8,9±4,2	<0,01
Угроза прерывания беременности	16	28,6±6,1	26	32,1±5,2	1	2,2	<0,02
Ранний гестоз	18	32,1±6,2	31	38,3±5,4	7	15,5±3,1	<0,01
ОРВИ	22	39,3±6,5	24	29,6±5,1	8	17,7±5,7	<0,01

Примечание. P – уровень значимости различий между 2-й основной и контрольной группами.

1-я основная группа – 56 женщин (40,9±4,2%), беременность которых протекала на фоне первичной инвазии лямблиями (острый лямблиоз); 2-я основная группа – 81 женщина (59,1±4,2%), беременность которых осложнилась затяжным рецидивирующим течением (хронический лямблиоз). Возрастная характеристика пациенток представлена в табл. 1.

Анализ возрастного состава родильниц сравниваемых групп не выявил существенных различий. Наиболее часто рожали женщины в возрасте 21–35 лет. Как оказалось, самая многочисленная группа – это беременные в возрасте 21–35 лет: в основной группе – 92 женщины, что составляет 67,2±4,0%, а в контрольной группе – 29 беременных – 64,4±7,1%. Первые и повторные роды в 36 – 45 лет (в основной группе – 34 человека, а в контрольной группе – 12) составляют соответственно 24,8±3,7% и 26,7±6,6%. Беременность в возрасте 18–20 лет наблюдалась у 11 (8,0±2,4%) и у 4 (8,9±4,2%) женщин соответственно по группам (p>0,05).

В группах исследования зафиксировано 182 родов (100%), из них своевременных – 171 (93,9±1,8%), преждевременных – 11 (6,1±1,8%), запоздалых родов не отмечено. У 149 женщин (81,9±2,8%) роды были самопроизвольные и у 33 (18,1±2,8%) – оперативные (кесарево сечение). Средняя

продолжительность родов у женщин всех групп существенно не различалась: в 1-й основной группе она составляла 8,4±0,6 часа, во 2-й основной группе – 8,6±0,3 часа, в контрольной группе – 8,1±0,3 часа. Безводный промежуток в среднем составил 5,8±0,4 часа у родильниц всех групп. Кровопотери более 400 мл у обследуемых женщин после самопроизвольных родов не наблюдалось. В большинстве случаев кровопотери составляла до 220 мл.

Изучение исходов беременности у пациенток выявило, что в 1-й основной и контрольной группах беременность в 100% случаев закончилась срочными родами, а во 2-й основной группе – в 86,4±3,8% наблюдений (табл. 2).

В доношенном сроке беременности роды через естественные родовые пути произошли у 85,7±4,6% женщин, беременность которых осложнилась острым лямблиозом, 66,6±5,2% женщин с хронической инвазией и 95,6±2,9% женщин контрольной группы. Преждевременные роды фиксировали только у женщин с хронической инвазией, при этом у 11 женщин в сроке 34–36 нед, из них у 9 пациенток беременность завершилась абдоминальным путем. Гестационные осложнения в I триместре беременности имели место во всех группах обследованных женщин (табл. 3).

Осложнения родового акта у обследованных пациенток

Осложнения	1-я основная группа, n=56		2-я основная группа, n=81		Контрольная группа, n=45	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Аномалии родовой деятельности	7	12,5±4,5	12	14,8±3,9	3	6,6±3,8
Острая и хроническая гипоксия плода	11	19,6±5,3	8	9,7±3,2	4	8,8±4,2
Частичное плотное прикрепление плаценты	5	8,9±3,8	10	12,3±3,8	2	4,4
Преждевременное излитие вод	14	25,0±5,8	16	19,7±4,4	6	13,3±5,1
Гибель плода	0	0	0	0	0	0
Травмы родовых путей:						
– разрыв шейки матки	3	5,3±3,1	4	4,9±2,4	1	2,2
– разрыв промежности	2	3,5	2	2,5	2	4,4

Таблица 5

Показания к проведению кесарева сечения у обследуемых пациенток с лямблиозом

Показания к операции	Основная группа, n=137	
	Абс. число	%
Рубец на матке после кесарева сечения	14	42,4±8,6
Острая или хроническая гипоксия плода	9	27,3±7,8
Возраст первородящей	7	21,2±7,1
Привычное невынашивание	10	30,3±8,1
Прогрессирующая миопия высокой степени	2	6,1±4,2
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	8	24,2±7,4
Эклампсия	19	57,6±8,7
Тяжелые формы преэклампсии	6	18,2±6,7

Из патологических состояний превалировала угроза прерывания беременности (от 28,6±6,1% до 32,1±5,2%), манифестировавшая в большинстве случаев болевым синдромом, кровянистыми выделениями из половых путей и локальным гипертонусом матки. Частота раннего гестоза была существенно выше при беременности, осложнившейся хронической формой инвазии (38,3±5,4%; p=0,01), удельный вес анемии обнаруживал тенденцию (p=0,01) к повышению в этой же группе. Острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ) в I триместре перенесли от 17,7±5,7% до 39,3±6,5% обследованных женщин, межгрупповых различий в зависимости от исхода беременности не выявлено. Сведения об осложнениях родового акта представлены в табл. 4, причем необходимо отметить, что в ряде случаев у одной и той же пациентки зафиксировано несколько осложнений.

Из полученных данных следует, что наиболее частыми осложнениями среди беременных было преждевременное излитие вод (25,0±5,8% – в 1-й основной и 19,7±4,4% – во 2-й основной группах, 13,3±5,1% – в группе сравнения) и аномалии родовой деятельности (соответственно 14,3±3,8%, 17,6±4,6% и 7,1%). Также отмечали частичное прикрепление плаценты у 5 (8,9±3,8%) женщин 1-й основной группы, у 10 (12,3±3,8%) – во 2-й основной группе и у 2 (4,4%) женщин группы сравнения. У женщин 1-й основной группы также наиболее частым осложнением беременности была острая и хроническая гипоксия плода – у 19,6±5,3% (11 случаев) и у 9,7±3,2% (8 случаев) – у женщин 1-й основной группы.

Родоразрешение путем кесарева сечения у пациенток с лямблиозом произведено в 33 (18,1±2,8%) случаях. Операцию кесарева сечения проводили по сумме относительных показаний (2–3 и более) со стороны матери и плода. Наиболее частыми показаниями были: рубец на матке после преды-

дущего кесарева сечения (42,4±8,6%), эклампсия (57,6±8,7%), острая или хроническая гипоксия плода (27,3±7,8%), привычное невынашивание (30,3±8,1%), тяжелые формы преэклампсии (18,2±6,7%). Кесарево сечение проводили также с одинаковой частотой при:

- преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты (24,2±7,4%),
- определенном возрастном показателе первородящей (21,2±7,1%),
- миопии высокой степени (6,1±4,2%).

Данные о структуре показаний к проведению кесарева сечения представлены в табл. 5.

В послеродовой период у 19 (13,9±2,9%) родильниц отмечены осложнения, такие, как несостоятельность швов на промежности, эндометрит, анемия, субинволюция матки.

У обследованных женщин в ходе родов ни в одном случае не было осуществлено наложение акушерских щипцов. Поздних послеродовых кровопотерь у обследованных пациенток не отмечено.

ВЫВОДЫ

1. Лямблиоз является фактором риска неблагоприятного течения и исхода беременности, как для матери, так и для плода, проявляющегося значительным количеством осложнений, наиболее грозными из которых являются сочетанный гестоз, привычное невынашивание беременности, острая и хроническая гипоксия плода.

2. Выявленные нарушения функции плаценты свидетельствуют о ее формировании в изначально неблагоприятных условиях, особенно в период ее интенсивного роста на фоне нарушенной микроциркуляции, характерной для гестоза и плацентарной недостаточности.

Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок, інвазованих лямбліями**Гасимова Гюнель Малик гизи,
Багірова Хиджран Фиридун кизи**

Проведеними дослідженнями встановлено, що лямбліоз є фактором ризику несприятливого перебігу і наслідків вагітності як для матері, так і для плода, який проявляється значною кількістю ускладнень, найбільш грізними з яких є поєднаний гестоз, звичне невиношування вагітності, гостра і хронічна гіпоксія плода. Найбільш частими ускладненнями серед вагітних було передчасне вилиття навколоплідних вод (25,0±5,8% – у 1-й і 19,7±4,4% – у 2-й групах, 13,3±5,1% – у групі порівняння) та аномалії пологової діяльності (відповідно 14,3±3,8%, 17,6±4,6% і 7,1%). Також відзначалося часткове прикріплення плаценти – 5 (8,9±3,8%) випадків у жінок 1-ї групи, 10 (12,3±3,8%) – 2-ї групи і у 2 (4,4%) жінок групи порівняння. Розродження шляхом кесарева розтину у пацієнток з лямбліозом здійснено у 33 (18,1±2,8%) випадках.

Ключові слова: лямбліоз, вагітність, паразитози, діагностика.

Peculiarities of the pregnancy and pregnancy of women involved by lamblies**Gasymova Gunel Malik gizi,
Bagirova Hijran Firidun gizi**

It has been established that lambliosis is a factor in the risk of unfavorable course and outcome of pregnancy, both for the mother and for the fetus, manifested by a significant number of complications, the most formidable of which are combined gestosis, habitual miscarriage, acute and chronic fetal hypoxia. The most frequent complications among pregnant women were premature outflow of water (25.0±5.8% – in the first and 19.7±4.4% – in the 2nd group, 13.3±5.1% in the comparison group) and abnormalities of labor (respectively 14.3±3.8%, 17.6±4.6% and 7.1%). There was also a partial attachment of the placenta 5 (8.9±3.8%) in the women of the 1st group, 10 (12.3±3.8%) in the group 2 and in 2 (4.4%) women of the comparison group. The delivery by cesarean section in patients with giardiasis was performed in 33 cases (18.1±2.8%).

Key words: giardiasis, pregnancy, parasitosis, diagnosis.

Сведения об авторе

Гасимова Гюнель Малик гызы – Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра акушерства и гинекологии II, AZ1022, г. Баку, ул. Бакиханова, 23; тел.: (+99412) 597-41-50

Багірова Хиджран Фиридун кызы – Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра акушерства и гинекологии II, AZ1022, г. Баку, ул. Бакиханова, 23; тел.: (+99412) 597-41-50

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Везирова С.Р. Влияние процессов гиперурбанизации на эпидемиологию лямблиоза, рационализация диагностики и профилактики его в городских условиях: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Баку, 2000. – 26 с.
2. Гузеева Т.М. Гельминтозы и протозоозы в Российской Федерации // Клиническая и экспериментальная патология: материалы науч.-практич. конф. с международным участием. – Черновцы, 2014. – Т. VI, № 4. – С. 66–67.
3. Полетаев А.Б., Будыкина Т.С., Морозов С.Г. Инфекция матери как причина патологии плода новорожденно-го (профилактика нарушений с точки зрения иммунолога) // Аллергология и иммунология. – 2011. – Т. 2, № 1. – С. 110–116.
4. Халафли Х.Н. Этиология кишечных паразитозов у детей в Азербайджане // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – М., 2013. – № 6. – С. 80–86.
5. Чобанов Р.Э., Мамедли Г.М., Джанахмедова Ш.Н. Интеграция методов диагностирования кишечных паразитозов // Журнал инфектологии. – С-Петербург, 2009. – № 2. – С. 73–74.
6. Chatterjee S., Nutman T.B. Helminth-induced immune regulation: implications for immune responses to tuberculosis // PLoS Pathog., 2015, Jan 29; 11(1):e1004582.
7. Derso A., Nibret E., Munshea A. Prevalence of intestinal parasitic infections and associated risk factors among pregnant women attending antenatal care center at Felege-Hiwot Referral Hospital, northwest Ethiopia. // BMC Infect Dis. 2016 Sep 30; 16(1):530.

Статья поступила в редакцию 29.05.2018

Использование растительных дофаминомиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом

И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская, В.В. Диль, А.М. Гринева

НИЦ ГБОУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия
АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ, № 10 /2015

В структуре гинекологических заболеваний у подростков и молодых женщин значительную долю занимают функциональные нарушения менструального цикла. Негормональная коррекция является одним из ведущих методов терапии этих нарушений.

Цель исследования. Целью настоящего открытого рандомизированного сравнительного исследования стала оценка эффективности применения лекарственного препарата, содержащего витекс священный, у подростков и молодых женщин с нарушениями менструального цикла.

Материалы и методы. В исследование были включены 80 подростков и молодых женщин с функциональными нарушениями менструального цикла, рандомизированные в две группы и получавшие Циклодинон® (основная группа) или мультивитаминный комплекс (контрольная группа) в течение 6 месяцев.

Результаты. Было установлено, что при использовании Циклодинона наблюдается сокращение межменструальных интервалов и улучшение контроля ациклических кровяных выделений у пациенток с олигоменореей, достоверно уменьшается выраженность масталгии, улучшается вегетативная функция и нормализуется секреция пролактина.

Заключение. Назначение Циклодинона может рассматриваться как вариант терапии у больных с функциональными расстройствами менструального цикла, предположительно связанными с нарушениями секреции пролактина.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, олигоменорея, аменорея, гипоталамическая дисфункция, ановуляция, масталгия, витекс священный, Циклодинон®.

Снижение потенциала здоровья, наблюдаемое в современной популяции подростков и молодежи, отражается на функциональном состоянии репродуктивной системы. Качественно неполноценное питание [1, 2], значительные психологические и умственные нагрузки создают фон для развития гипоталамо-гипофизарной дисфункции, нарушения метаболизма стероидных гормонов, процесса овуляции и функции желтого тела [1, 3]. Расстройства менструального цикла являются частой проблемой подросткового и раннего репродуктивного возраста. Распространенность дисменореи в этой возрастной категории достигает 60–90%, нарушения длительности менструального цикла персистируют от 3 до 5 лет у 10–15% подростков, высока также частота меноррагии (10–20%), ациклических кровотечений и олигоменореи [4–6]. Среди причин этих расстройств у подростков и молодых женщин рассматривают гиперандрогенизм, стрессовое воздействие, потерю массы тела, расстройства пищевого поведения, преждевременную недостаточность яичников и другие, функциональные и органические заболевания и состояния. Несмотря на высокую распространенность нарушений менструального цикла, всего 6–15% подростков обращаются к врачу, а среди молодых женщин обращаемость увеличивается только за счет присоединения проблемы бесплодия. Между тем, нарушения менструального

цикла несут в себе риск последующих репродуктивных расстройств, и поэтому их необходимо лечить.

Терапия нарушений менструального цикла у молодых пациенток представляет непростую задачу. Незрелость эндокринной регуляции и механизмов обратной связи требует бережного, щадящего вмешательства, в связи с чем применение гормональной терапии ограничивается, и, в отсутствие сформировавшихся хронических нарушений или эндокринопатий, рекомендуется регулирующая негормональная терапия.

В гинекологической практике много лет используются негормональные лекарственные препараты, созданные на основе *Vitex agnus-castus* (Витекс священный, или прутняк) и оказывающие дофаминергическое действие благодаря стимуляции в лактотрофных клетках гипофиза D₂-дофаминовых рецепторов. Современные препараты, содержащие *Vitex agnus-castus*, Мастодинон® и Циклодинон®, применяются при функциональной гиперпролактинемии, масталгии, нарушениях менструального цикла, предменструальном синдроме, дисменорее [7–9]. Препарат Циклодинон® устраняет избыточную секрецию пролактина, нормализует уровень половых гормонов, корректирует овуляторные расстройства, устраняет или смягчает выраженность масталгии и других болевых симптомов. Целью настоящего исследования стало изучение клинической эффективности растительного лекарственного препарат Циклодинон® в лечении подростков и молодых женщин с функциональными нарушениями менструального цикла.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 80 подростков и молодых женщин, соответствующих следующим критериям: возраст от 16 до 26 лет; нарушения менструального цикла – аменорея (отсутствие менструаций в течение 3 месяцев при предшествующем регулярном ритме менструаций), олигоменорея (увеличение продолжительности цикла более 37 дней), полименорея (межменструальные интервалы менее 24 дней), межменструальные кровотечения/кровомазанье; нормогонадотропный статус; уровень пролактина более 250 мМЕ/л; продолжительность текущего эпизода нарушений менструального цикла не более 6 месяцев; информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались женщины при наличии следующих критериев: стойкие (хронические) нарушения менструального цикла длительностью более 6 месяцев; гипогонадотропная и гипергонадотропная аменорея; уровень пролактина ниже 250 мМЕ/л; эндокринопатии (синдром поликистозных яичников, синдром гиперпролактинемии и др.); хронические соматические, нервные и психические заболевания; нарушения менструального цикла в результате структурной патологии матки (миома матки, аденомиоз, гиперплазия и полип эндометрия); заболевания молочной железы, требующие хирургического лечения; применение гормональной терапии в течение 3 месяцев до начала исследования; отказ от участия в исследовании.

На этапе скрининга проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование больных, включавшее изучение анамнестических данных, характеристик менструального цикла, общий физикальный осмотр, осмотр молочных желез, гинекологическое исследование, проводилось общеклиническое лабораторное обследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и молочных желез, исследование уровней половых и стероидных гормонов. По показаниям лабораторно-инструментальное обследование расширялось в зависимости от выявленных отклонений.

После первичного скрининга проводилась рандомизация методом случайных чисел в две группы. Пациентки основной группы получали Циклодинон® таблетки ежедневно один раз в сутки. Пациентки группы сравнения получали мультивитаминный комплекс (МВК) ежедневно один раз в сутки. Лечение проводилось в течение 6 месяцев. Сексуально активные женщины во время проведения исследования применяли барьерную контрацепцию.

На промежуточном этапе (через 3 месяца терапии) и при ее окончании оценивались следующие клинические параметры: продолжительность менструального цикла, частота и продолжительность аномальных кровяных выделений, интенсивность боли в молочных железах. Клинические характеристики менструального цикла оценивали на основании анализа менструальных календарей, которые участницы вели самостоятельно на протяжении всего периода исследования. Выраженность масталгии оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), градуированной от 0 до 10 баллов. Характер расстройства овуляции устанавливали при динамическом проведении УЗИ органов малого таза, а также на основании оценки уровня прогестерона. Также определяли содержание пролактина в плазме крови 3 раза с интервалом в неделю на этапе скрининга и в завершение терапии. Вегетативный статус анализировали при помощи «Вопросника для выявления признаков вегетативных изменений» (Вейн А.М., 1998) состоящего из двух частей, которые заполняет пациент (1-я часть) и врач (2-я часть). Результаты опроса и осмотра интерпретировались как «норма», «вегетативная лабильность» или «синдром вегетативной дисфункции» в зависимости от количества набранных баллов. Оценка качества сна проводилась на основании «Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна». Снижение числа баллов согласно этому опроснику интерпретируется как признак расстройств сна.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с помощью пакета стандартных программ Microsoft Excel, Biostat, Statistica 6.0 for Windows. Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, определялись среднее значение (M), стандартная ошибка (m) и отклонение (o), интервал вариации (минимум и максимум). Для качественных параметров частоту выявления определяли показателем, выраженным в процентах (%). Сравнительный анализ показателей эффективности (количественные переменные) проводился путем сравнения средних величин в основной и контрольной группах с применением U-критерия Манна–Уитни, критерия Вилкоксона (непараметрическая статистика) или t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении). Сравнение качественных параметров осуществлялось методом χ^2 . Достоверными различия между группами больных принимались при уровне значимости 0,05.

Результаты исследования

С учетом вероятного отсева в процессе проведения исследования скрининг прошли 88 пациенток. В процессе проведения исследования из него были исключены 8 пациенток: 1 – в группе лечения, 7 – в группе контроля. Причиной ис-

ключения 1 пациентки в группе лечения было несоблюдение протокола исследования (отсутствие мер по контрацепции) и наступление беременности. В группе контроля 1 пациентка была исключена из исследования из-за несоблюдения ежедневного режима приема МВК, 1 – в связи с аллергической реакцией, 5 отказались от продолжения приема МВК из-за отсутствия ожидаемого лечебного эффекта. При выбывании пациенток из исследования проводился дополнительный набор участниц. Таким образом, в окончательный анализ были включены полностью завершившие исследование 80 подростков и молодых женщин с нарушениями менструального цикла. Возраст участниц исследования колебался от 16 до 26 лет (средний возраст $22,7 \pm 4,3$ года), из них 14 (17,5%) были в возрасте 16–19 лет и 66 (82,5%) в возрасте 20–26 лет.

Обследование не выявило серьезных отклонений здоровья у подростков и молодых женщин, включенных в исследование. Транзиторные подъемы артериального давления наблюдались у 6 (7,5%) пациенток. У 7 (8,75%) пациенток было зафиксировано диффузное увеличение цитовидной железы при отсутствии признаков нарушения функции.

Нарушения менструального цикла носили гипоменструальный характер у 56 (70%) пациенток, из которых у 49 (61,25%) наблюдалась олигоменорея, и у 7 (8,75%) – аменорея. Жалобы на частые менструации (полименорея) предъявляли 4 (5%) пациентки, у 20 (25%) ритм менструаций был сохранен, но при этом наблюдались межменструальные (2 (10%)) или предменструальные (18 (90%)) кровяные выделения. Также межменструальное кровомазанье было отмечено у 13 (26,53%) и предменструальное кровомазанье у 9 (18,37%) пациенток с олигоменореей.

При первичном скрининге УЗИ и динамическое определение уровня прогестерона позволили выявить признаки овуляции у 6 (7,5%) пациенток, среди которых у 1 наблюдалась олигоменорея и у 5 – регулярный менструальный цикл с предменструальным кровомазаньем. У 8 (10%) женщин были обнаружены ретенционные кисты яичника. Персистенция фолликула наблюдалась у 9 (11,25%) женщин, из них 4 имели регулярный ритм менструаций, 4 – нарушения цикла по типу полименореи, 1 – по типу олигоменореи. У остальных пациенток при УЗИ были выявлены мелкокистозные изменения яичников (МКЯ).

При опросе и осмотре симптомы нарушений состояния молочных желез были обнаружены у 48 (60%) пациенток: масталгия перед менструальным кровотечением в 39 (48,75%) наблюдениях и галакторея в 16 (20%) наблюдениях. Циклическая масталгия встречалась у всех женщин с регулярным менструальным циклом и полименореей, а также у 15 (30,6%) пациенток с нарушениями цикла по типу олигоменореи. Галакторея, напротив, была выявлена при осмотре только у больных с олигоменореей/ аменореей: в 5 (71,43%) наблюдениях при аменорее, в 11 (22,45%) наблюдениях при олигоменорее, сочетаясь с циклической масталгией у 7 (14,29%) пациенток. Выраженность масталгии по ВАШ составила в среднем $5,22 \pm 1,6$ балла.

Средний уровень пролактина составил 579,6 мМЕ/л, транзиторное повышение уровня пролактина с его спонтанной нормализацией в течение 2 недель отмечалось у 28 (35%), стойкая истинная гиперпролактинемия (ГПРЛ) (максимальный уровень пролактина 922 мМЕ/л) – у 11 (13,75%), макропролактинемия (макроПРЛ) – у 21 (26,25%). У 10 (12,5%) женщин повышения пролактина выявлено не было. Взаимосвязи между клиническими характеристиками и особенностями секреции пролактина нам установить не удалось.

Характеристики группы исследования и группы сравнения после рандомизации представлены в табл. 1.

Клинико-лабораторные показатели у включенных в исследование пациенток

Показатели	Группа «Циклодинон®» (n=40)	Группа контроля (n=40)	Достоверность отличий
Возраст, лет	22,41±3,01	22,8±5,44	нет
<i>Отягощенность анамнеза, n (%)</i>			
Транзиторная АГ	5 (12,5%)	1 (2,5%)	p<0,05
Диффузный эутиреоидный зоб	2 (5%)	5 (12,5%)	нет
<i>Нарушения менструального цикла, n (%)</i>			
Аменорея	3 (7,5%)	4 (10%)	нет
Олигоменорея	27 (67,5%)	22 (55%)	нет
Полименорея	2 (5%)	2 (5%)	нет
Метроррагии	25 (62,5%)	19 (47,5%)	нет
<i>Нарушения овариального цикла, n (%)</i>			
Ановуляция/МКЯ	28 (70%)	29 (72,5%)	нет
Персистенция фолликула	6 (15%)	3(7,5%)	нет
Кисты яичников	2 (5%)	6 (15%)	нет
Гиполютеинизм	4 (10%)	2 (5%)	нет
<i>Нарушения со стороны молочных желез</i>			
Масталгия, n (%)	19 (47,5%)	20 (50%)	нет
Оценка ВАШ, балл	5,32±1,2	5,12±1,7	нет
Галакторея, n (%)	10 (25%)	6 (15%)	нет
<i>Секреция пролактина</i>			
Средний уровень, мМЕ/л	597,9±60,31	574,5±46,2	нет
Стойкая ГПРЛ, n (%)	5 (12,5%)	6 (15%)	нет
Транзиторная ГПРЛ, n (%)	15 (37,5%)	13 (32,5%)	нет
МакроПРЛ, n (%)	15 (37,5%)	6 (15%)	p<0,05
<i>Вегетативная дисфункция и нарушения сна, n (%)</i>			
Вегетативная лабильность	12 (30%)	11 (27,5%)	нет
СВД	10 (25%)	11 (27,5%)	нет
Легкие расстройства сна	13 (32,5%)	7 (17,5%)	нет
Выраженные расстройства сна	19 (47,5%)	22 (55%)	нет

Существенных отличий, которые могли бы повлиять на исход терапии, между пациентками двух групп обнаружено не было.

После окончания лечебного цикла, составившего 6 месяцев ежедневного приема Циклодинона или МВК, мы проанализировали динамику клинических характеристик менструального цикла в процессе терапии.

Среди 7 пациенток с исходной аменореей спонтанные менструации в течение 3 первых месяцев терапии появились у 5 больных: 3 – в группе «Циклодинон®», 2 – в группе контроля. У 2 пациенток группы контроля длительность отсутствия менструаций достигла 6 месяцев, и они досрочно завершили исследование. Средний межменструальный интервал в группе «Циклодинон®» составил 90,14 дня, в группе контроля – 54,5 дня. Ввиду малого числа наблюдений интерпретировать эти данные сложно.

У пациенток с исходной олигоменореей величина межменструальных интервалов в группах существенно не различалась и составила в основной группе 44,34±5,92 дня, а в группе контроля – 46,02±9,17 дня (рис. 1). В результате терапии у больных, принимавших МВК, продолжительность

цикла сократилась на 4 дня, составив в итоге 42,51±2,21 дня. У пациенток, принимавших Циклодинон®, продолжительность менструального цикла сократилась на 13 дней, составив в итоге 31,79±2,86 дня (p<0,001). Межгрупповые отличия по средней длительности заключительного оцениваемого менструального цикла были достоверны (p<0,001).

Вместе с коррекцией длительности менструального цикла у больных с олигоменореей и метроррагиями наблюдалось исчезновение эпизодов межменструального и предменструального кровомазанья (рис. 2). Однако у пациенток с регулярными менструациями Циклодинон® оказывал положительное влияние на контроль аномальных кровяных выделений только в половине случаев. При полименорее Циклодинон® был неэффективен, хотя малое число наблюдений не позволяет делать выводы в отношении Циклодинона, как и в отношении МВК, при использовании которого наблюдалось удлинение межменструальных промежутков у пациенток с полименореей. У больных с метроррагиями применение МВК имело положительный эффект по контролю цикла у больных с регулярным ритмом менструаций, и этот эффект был сравним с таковым при использовании Циклодинона.

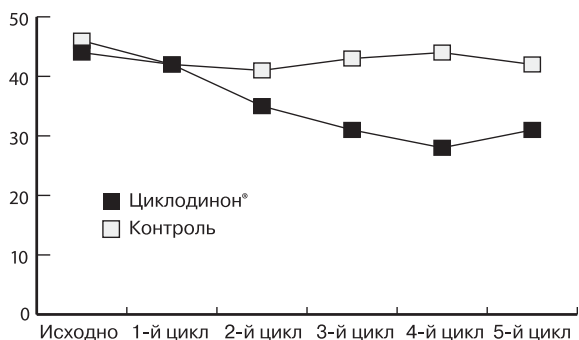


Рис. 1. Динамика продолжительности менструального цикла у пациенток с олигоменореей (дни)

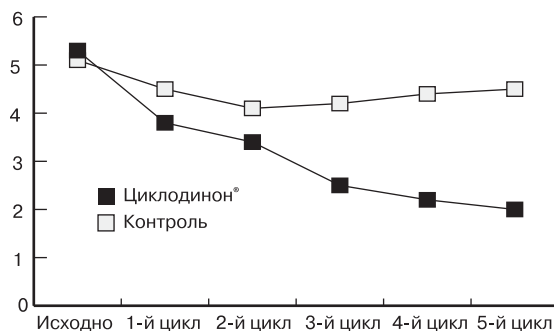


Рис. 3. Динамика выраженности масталгии (оценка по ВАШ)

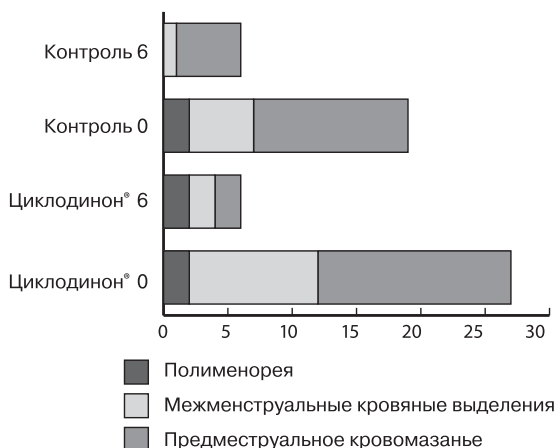


Рис. 2. Контроль менструального цикла у пациенток с аномальными кровотечениями или кровяными выделениями (число пациенток)

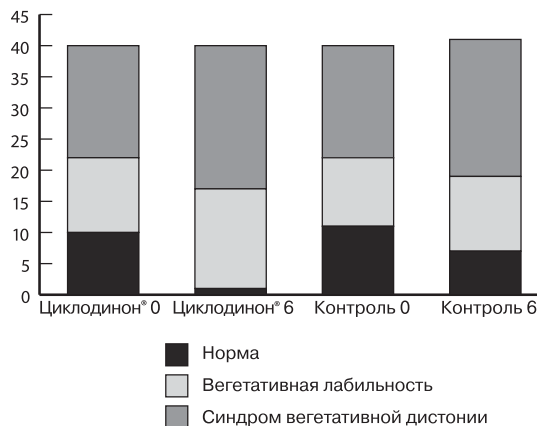


Рис. 4. Вегетативная дисфункция у пациенток группы исследования и контроля до и после лечения (число пациенток)

Оценка характеристик овариальной функции в заключительном цикле исследования показала следующие результаты. Ановуляция с МКЯ сохранилась у 4 (10%) пациенток, принимавших Циклодинон® (3 из них с исходной аменореей). Эти данные отражают статистически значимое улучшение по сравнению с исходным статусом ($p < 0,001$). В группе контроля данный тип ановуляторных нарушений сохранился у 13 (32,5%) больных, что достоверно меньше по сравнению с исходными данными в группе, но достоверно больше по сравнению с группой «Циклодинон®» ($p < 0,001$). Персистенция фолликула в заключительном цикле терапии была обнаружена у 8 (20%) пациенток основной и 10 (25%) – контрольной группы. Ретенционные кисты яичников были выявлены в группе контроля в 3 (7,5%) случаях, все они были представлены фолликулярными кистами. Таким образом, ановуляторные нарушения сохранились у 12 (30%) женщин против исходных 34 (85%), принимавших Циклодинон® ($p < 0,001$), и у 26 (65%) пациенток против исходных 33 (82,5%), принимавших МВК ($p > 0,05$), межгрупповые отличия по частоте ановуляции были достоверны ($p < 0,05$).

Галакторея сохранилась у 3 (7,5%) из 10 пациенток, принимавших Циклодинон®, и 4 (10%) из 6 пациенток, принимавших МВК. У всех 7 больных с сохранившейся галактореей отсутствовал ответ на терапию в виде нормализации ритма менструации. Полное исчезновение боли в молочных железах отметили 5 (12,5%) пациенток группы «Циклодинон®» и 1 (2,5%) женщина группы контроля. Но при этом оценка выраженности боли по ВАШ демонстрировала у 14 (73,68%) из 19 пациенток, принимавших Циклодинон®, существенное

ее облегчение и уход в зону «1–3» балла, что при качественной интерпретации ВАШ принято расценивать как отсутствие симптома.

При оценке выраженности масталгии (рис. 3) мы видели положительную динамику в обеих группах, но более существенную в группе «Циклодинон®», на протяжении первых двух циклов наблюдения.

В дальнейшем выраженность масталгии в группе контроля незначительно нарастала, а в основной группе продолжала снижаться. В результате пациентки, принимавшие МВК, оценили в исходе лечения на $4,55 \pm 1,8$ балла (без достоверной разницы по сравнению с исходным показателем), а пациентки, принимавшие Циклодинон®, – $2,45 \pm 1,8$ балла, что достоверно меньше, как по сравнению с исходным показателем ($p < 0,001$), так и с группой контроля ($p < 0,001$).

В заключительном цикле лечения мы трехкратно определили уровни пролактина и макропролактина в плазме крови исследуемых женщин и сравнивали их с исходными показателями. Средний уровень пролактина снизился с $597,9 \pm 60,31$ до $482,2 \pm 34,2$ мМЕ/л в основной группе ($p < 0,001$) и с $574,5 \pm 46,2$ до $522,2 \pm 48$ мМЕ/л ($p > 0,05$) в группе контроля. В группе контроля доля пациенток с гиперпролактинемией сократилась с 15 до 10%, транзиторное повышение уровня пролактина наблюдалось в 6 (15%) случаях по сравнению с 13 (32,5%) исходными, частота встречаемости макропролактинемии не изменилась. В группе «Циклодинон®» наблюдалась полная нормализация секреции пролактина – признаки стойкого или транзиторного повышения уровня пролактина, или макропролактинемии отсутствовали.

Балльная оценка качества сна до и после лечения (M±SD)

	Группа «Циклодинон®» (n=19)	Группа контроля (n=22)	Достоверность отличий
До лечения	16,74±11,18	14,75±8,30	p=0,1211
После лечения	22,21±12,02	15,16±11,21	p=0,0012
Достоверность отличий	p=0,0119	p=0,1310	

При анализе симптомов вегетативной дисфункции мы обнаружили сходное и несущественное повышение доли лиц с нормальным вегетативным статусом в обеих группах (рис. 4). Отличия касались только доли пациенток с синдромом вегетативной дистонии: в группе «Циклодинон®» этот показатель уменьшился с 25 до 2,5% (p<0,001), а в группе контроля – с 27,5 до 17,5%, с достоверной межгрупповой разницей по частоте встречаемости СВД (p<0,001).

Оценивая нарушения сна в двух исследуемых группах, мы выявили положительную динамику, коррелирующую со снижением частоты СВД в группе пациенток, принимавших Циклодинон® (табл. 2).

Субъективная оценка качества сна, выраженная в баллах, достоверно повысилась у женщин, принимавших Циклодинон®, в отличие от пациенток, принимавших мультивитаминный комплекс.

Обсуждение

Аномалии менструального цикла ассоциированы с высоким риском репродуктивных нарушений в будущей жизни [10, 11], поэтому нормализация ритма менструаций является профилактикой целого ряда заболеваний и залогом сохранения фертильности.

Происхождение функциональных нарушений менструального цикла связывают со стрессовыми воздействиями, получающими физиологический нейроэндокринный ответ, который в условиях повышенной чувствительности к стрессу, или при действии сильного стрессора, или под влиянием других эндогенных и экзогенных факторов сопровождается выраженными альтерациями нейрогормональной секреции и вторичными репродуктивными нарушениями [12, 13].

Понятие «функциональности» нарушений подчеркивает отсутствие каких-либо повреждений в их основе. Действительно, подавление репродуктивной функции является оптимальным адаптивным ответом при угрозе гомеостазу. Механизмы, лежащие в основе такой супрессии, включают не только прямое воздействие на секрецию гонадолиберина кортиколиберина, но и эффекты кортиколиберинподобных пептидов, адреноректорного гормона, опиоидных пептидов (в том числе β-эндорфина), кортизола, в дополнение к норадренергическим, γ-аминомасляная кислота (ГАМК)-ергическим, серотонинергическим нейрональным влияниям [11, 14]. В сложные нейрогормональные взаимодействия, реализуемые в процессе адаптации, неизбежно вовлекаются дофаминергические нейроны и пролактин, а изменения секреции пролактина могут стать причиной функциональных нарушений менструального цикла [11].

Патогномичных клинических признаков нарушения секреции пролактина не существует. Даже галакторея может появляться на фоне нормальных значений уровня пролактина в крови. Но это отражает, скорее, несовершенство диагностических методов, чем реальную картину клинических и патофизиологических взаимодействий, и требует поиска вероятных клинических маркеров нарушенной секреции пролактина. Именно поэтому мы включили в исследование женщин с галактореей и масталгией, а также с выявленными при трехкратном измерении с недельным интервалом гиперпролактинемией или макропролактинемией, но не ограничива-

лись этими рамками. Единственным критерием, позволившим, на наш взгляд, исключить участие пролактина в формировании расстройств менструального цикла, был его уровень в нижнем диапазоне нормы.

Публикации о положительном опыте применения препаратов витекса священного при менструальной дисфункции появляются регулярно [15, 16]. Результаты проведенного исследования помогли нам точнее очертить терапевтические возможности Циклодинона у пациенток с нарушенным менструальным циклом. Малое число наблюдаемых больных с аменореей не позволяет делать выводы об эффективности лечения у данного контингента. Напротив, в отношении пациенток с олигоменореей нами были получены достоверные результаты, свидетельствующие о положительной динамике продолжительности менструального цикла. Средняя длительность менструального цикла сократилась, в конечном итоге, до величины, укладывающейся в параметры нормы, чего не наблюдалось в группе контроля. Уменьшение длительности межменструальных интервалов происходило в течение первых трех циклов, а начиная с 3-го цикла, на 3-м месяце терапии, межменструальный интервал стабилизировался. У больных с олигоменореей Циклодинон® также был эффективен в отношении кровомазанья, возникающего между или перед менструальными кровотечениями. Способность Циклодинона контролировать аномальные кровяные выделения подтверждают исследования, проведенные среди женщин, использующих внутриматочную гормональную контрацепцию [17]. Но при истинных аномальных маточных кровотечениях, в том числе при полименорее, эффективность Циклодинона сомнительна.

Основой улучшения характеристик менструального цикла у больных с олигоменореей, применяющих Циклодинон®, является восстановление овариальной функции. Этот вывод нам позволил сделать сравнительный анализ результатов УЗИ и определения уровня прогестерона в исследуемых группах. У женщин, получавших Циклодинон®, достоверно чаще в исходе лечения наблюдался овуляторный цикл.

Галакторею, по-видимому, не следует рассматривать как самостоятельный повод для назначения Циклодинона и средство оценки его эффективности. Исчезновение выделений из молочных желез в нашем исследовании четко коррелировало с улучшением характеристик менструальной функции, как и сохранение галактореи – с отсутствием улучшений. Продолжительностью менструального цикла оказалась более чувствительным и ранним маркером ответа на терапию, и на основании динамики этого показателя мы считаем целесообразным говорить о наличии или отсутствии положительного эффекта терапии через 3–4 месяца от ее начала и прекращать применение препарата в случаях сохранения аменореи в течение 3 месяцев лечения или сохранения/увеличения исходной длительности 3 последовательных межменструальных промежутков.

В отличие от галактореи, масталгия может служить независимым показателем к назначению Циклодинона, так как эффект терапии в данном случае очевиден, сравним с эффектом нестероидных противовоспалительных средств [18] и не связан с особенностями менструального цикла. Признаки

улучшения могут появляться уже в течение первого месяца терапии, но становятся значимыми, так же, как и сокращение продолжительности межменструального промежутка, начиная с 3-го менструального цикла. Дальнейшее применение Циклодинона позволяет дополнительно уменьшить выраженность масталгии, что обосновывает целесообразность более длительного, до 6 месяцев, применения препарата. Наши результаты согласуются с данными других исследований, подтверждающих эффективность препаратов витекса священного в терапии масталгии [19].

Циклодинон®, имеющий сходство не только к дофаминергическим, но и к опиоидергическим рецепторам, способен оказывать прямое влияние на психическое состояние и вегетативное обеспечение организма [20, 21]. Однако, как показало наше исследование, достоверный положительный эффект Циклодинона наблюдается только в более тяжелых случаях – при синдроме вегетативной дистонии. Этот феномен можно объяснить тем, что вегетативная лабильность является менее устойчивым состоянием, и ее динамику сложнее проследить в процессе терапии.

Отмеченные положительные изменения могут быть обусловлены различными механизмами действия Циклодинона, но основным из них, несомненно, является нормализация секреции пролактина [21]. По результатам нашего исследования, применение Циклодинона в течение 6 месяцев устраняло избыточную секрецию пролактина, транзиторные повышения уровня гормона и макропролактинемии. Ни в одном наблюдении мы не зарегистрировали истинного подавления секреции пролактина с уменьшением уровня гормона близко к нижней границе нормы, то есть эффект Циклодинона следует рассматривать как нормализующий аномальную секре-

цию пролактина функционального происхождения, в отличие от эффекта синтетических дофаминергических, применяемых для подавления избыточной секреции пролактина у больных с синдромом гиперпролактинемии.

Таким образом, Циклодинон® является эффективным средством лечения функциональных расстройств менструального цикла, предположительно связанных с гиперпролактинемией. Достаточным основанием для его назначения, после исключения синдрома гиперпролактинемии, других эндокринопатий и структурных нарушений репродуктивных органов как причин имеющихся жалоб, следует считать нарушения ритма менструаций по типу олигоменореи, в том числе в сопровождении метроррагий, а также циклическую масталгию, вне зависимости от характера менструального цикла. Однократная оценка уровня пролактина перед началом терапии целесообразна с позиций отсева больных с низким–нормальным уровнем гормона, поскольку в этих случаях вероятность взаимосвязи симптомов с нарушенной секрецией пролактина сомнительна. Эффективность терапии Циклодиноном следует оценивать по прошествии 3 менструальных циклов, но не позже чем через 4 месяца от ее начала. Среди оцениваемых критериев должны присутствовать не только клинические характеристики менструального цикла и наличие масталгии, но также и оценка выраженности масталгии по ВАШ. Такая комплексная оценка позволяет объективизировать эффект терапии, улучшить приверженность к ней и избежать полипрагмазии. Отсутствие эффекта от терапии требует пересмотра диагностической и лечебной концепции, при наличии эффекта терапию целесообразно продолжить до 6 месяцев с возможным пролонгированием курса при необходимости.

Use of herbal dopamine mimetics in adolescents and young women with menstrual irregularities
I. V. Kuznetsova, Yu. B. Uspenskaya, V. V. DiL, A. M. Grineva

Functional impairments of the menstrual cycle constitute a significant proportion in the pattern of gynecological diseases in adolescents and young women. Non-hormonal correction is one of the leading therapies of these impairments.

The objective: to evaluate the efficiency of using a Vitex agnus-castus-containing drug in adolescents and young women with menstrual irregularities.

Materials and methods. The open-label randomized comparative trial enrolled 80 adolescents and young women with functional impair-

ments of the menstrual cycle who were randomized into two groups receiving Cycloodynon® (a study group) or a multivitamin complex (a control group) for 6 months.

Results. The use of Cycloodynon® was found to shorten intermenstrual intervals and to improve acyclic bleeding control in patients with oligomenorrhea, to significantly reduce the degree of mastalgia, to improve autonomic function, and to normalize prolactin secretion.

Conclusion. The administration of Cycloodynon® may be regarded as a therapy option in patients with functional menstrual cycle impairments presumptively associated with disorders of prolactin secretion.

Key words: hyperprolactinemia, oligomenorrhea, amenorrhea, hypothalamic dysfunction, anovulation, mastalgia, Vitex agnus-castus, Cycloodynon®.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шарапова О.В., ред. Здоровье подростков. Руководство для врачей. СПб.; 2011; 436 с. [Sharapova O.V ed. Adolescent Health. Guide for physicians. St. Petersburg; 2011; 436 p. (in Russian)].
2. Лещенко О.Я. Особенности питания современных старшеклассниц и студентов по материалам анкетирования. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2012; 4: 89–95. [Leshchenko O.Ya. Feeding habits of modern senior pupils and students on materials survey. Reproductive health of children and adolescents. 2012; 4: 89–95. (in Russian)].
3. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. М.: МИА; 2009; 57 с. [Gurkin Yu.A. Pediatric and Adolescent Gynecology. Moscow: MIA; 2009; 57 p. (in Russian)].
4. Уварова Е.В. Репродуктивное здоровье девочек России в начале XXI века. Акушерство и гинекология. 2006; Приложение: 21–30. [Uvarova E.V. Reproductive Health Russian girls at the beginning of the XXI century. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and gynecology. 2006; App.: 21–30. (in Russian)].
5. Ушакова Г.А., Елгина С.И. Репродуктивное здоровье детей и подростков. Акушерство и гинекология. 2006; 1: 34–9. [Ushakova G.A., Elgina S.I. Reproductive health of children and adolescents. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and gynecology. 2006; 1: 34–9. (in Russian)].
6. Chan S.S. Menstrual problems in adolescents and improving quality of life: the panasian experience. Int. J. Gynecol. Obstet. 2012; 119(Suppl.3): S176.
7. Снисаренко Е.А., Пасман Н.М., Дударева А.В. Опыт применения Агнукастона у девочек-подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2006; 1: 25–30. [Snisarenko E.A., Pasman N.M., Dudareva A.V. Experience with Agnukaston in adolescent girls. Reproductive health of children and adolescents. 2006; 1: 25–30. (in Russian)].
8. Уварова Е.В. Новые возможности применения препарата Мастодинон в практике детского гинеколога. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005; 2: 21–4. [Uvarova E.V. New features of the drug Mastodion in the practice of child gynecologist. Reproductive health of children and adolescents. 2005; 2: 21–4. (in Russian)].
9. Шамина И.В., Гудкова Г.В. Комплексный подход к проблемам становления репродуктивной функции у девочек. Гинекология. 2014; 16(4): 28–32. [Shamina I.V., Gudkova G.V. An integrated approach to the problems of formation of reproductive function in girls. Ginekologiya. 2014; 16(4): 28–32. (in Russian)].
10. Rosenfield R.L., Ehrmann D.A., Littlejohn E.E. Adolescent polycystic ovary syndrome due to functional ovarian hyperandrogenism persists into adulthood. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015; 100(4): 1537–43.
11. Fourman L.T., Fazeli P.K. Neuroendocrine causes of amenorrhea

- an update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(3): 812–24.
12. Yamamoto K., Okazaki A., Sakamoto Y., Funatsu M. The relationship between premenstrual symptoms, menstrual pain, irregular menstrual cycles, and psychosocial stress among Japanese college students. *J. Physiol. Anthropol.* 2009; 28(3): 129–36.
13. O'Donnell E., Goodman J.M., Mak S., Harvey P.J. Impaired vascular function in physically active premenopausal women with functional hypothalamic amenorrhea is associated with low shear stress and increased vascular tone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99(5): 1798–806.
14. Bethea C.L., Phu K., Reddy A.P., Cameron J.L. The effect of short moderate stress on the midbrain corticotropin-releasing factor system in a macaque model of functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil. Steril.* 2013; 100(4): 1111–21.
15. Mączekalski B., Czyżyk A. Vitex Agnus Castus in the treatment of hyperprolactinemia and menstrual disorders – a case report. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2015; 39(229): 43–6.
16. Arentz S., Abbott J.A., Smith C.A., Bensoussan A. Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings. *BMC Complement. Altern. Med.* 2014; 14(1): 511.
17. Yavarikia P., Shahnazi M., Hadavand Mirzaie S., Javadzadeh Y., Lutfi R. Comparing the effect of mefenamic acid and vitex agnus on intrauterine device induced bleeding. *J. Caring Sci.* 2013; 2(3): 245–54.
18. Dins T., Coşkun F. Comparison of fructus agni casti and flurbiprofen in the treatment of cyclic mastalgia in premenopausal women. *Ulus. Cerrahi Derg.* 2014; 30(1): 34–8.
19. Carmichael A.R. Can Vitex Agnus castus be used for the treatment of mastalgia? What is the current evidence? *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2008; 5(3): 247–50.
20. 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.
21. Rani A., Sharma A. The genus Vitex: a review. *Pharmacogn. Rev.* 2013; 7(14): 188–98.

Ефективність транексамової кислоти під час терапії кровотечі у I триместрі вагітності

Т.Г. Романенко, О.М. Суліменко

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

Мета дослідження: вивчення ефективності гемостатичної терапії препаратом транексамової кислоти у вагітних з викиднем, який розпочався.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 110 вагітних із викиднем, що розпочався, з утворенням ретрохоріальної гематоми у терміні 5–22 тиж гестації. В основну групу увійшли 60 вагітних, які отримували гемостатичну терапію препаратом транексамової кислоти Виданол® у добовій дозі 1000–1500 мг до спинення кровотечі. У групу порівняння увійшли 50 вагітних, яким проводили стандартну гемостатичну терапію препаратом етамзилат таблетки. Під час ультразвукового дослідження ретрохоріальні/ретроплацентарні гематоми відзначено у 27 (45%) жінок основної групи і 22 (44%) пацієнток з групи порівняння; позаоболонкові гематоми діагностовано у 8 (13,3%) і 9 (18%) жінок відповідно. Передлежання плаценти зареєстровано у 7 (11,7%) і 8 (16%) жінок обох груп відповідно. У решти вагітних спостерігалися кров'яністі виділення зі статевих шляхів внаслідок відшарування хоріона/плаценти або оболонки без утворення гематом. Отримані дані оброблені статистичним методом за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel.

Результати. Спинення кровотечі під час використання транексамової кислоти у середньому відбувалося на 2-у добу від початку терапії, тривалість кровотечі становила $2,1 \pm 0,2$ доби, тоді як у групі порівняння тривалість кровотечі була достовірно більша – $5,7 \pm 0,3$ доби ($p < 0,01$). Необхідність стаціонарного лікування становила в основній групі $9,7 \pm 0,8$ ліжко-днів і $15,6 \pm 2,7$ ліжко-днів відповідно у групі порівняння ($p < 0,05$). Під час використання препарату транексамової кислоти організації і розсмоктування гематом у порожнині матки відбувалися у більш короткі терміни – у 19 (54,3%) з 35 жінок основної групи та у 10 (32,3%) з 31 жінки групи порівняння. Повну відсутність гематом відзначено в основній групі через $1,2 \pm 0,4$ тиж, у групі порівняння – через $4,8 \pm 0,5$ тиж ($p < 0,05$).

Заключення. Використання транексамової кислоти як гемостатичної терапії у вагітних з викиднем, що розпочався, достовірно знижує тривалість кровотечі, сприяє прискоренню організації та розсмоктування внутрішньоматкових гематом, зменшує тривалість стаціонарного лікування.

Ключові слова: вагітність, невиношування, загроза викидня, ретрохоріальна гематома, кровотеча у I триместрі вагітності.

На сьогодні закордонними авторами отримані дані, що свідчать про зростаючий ризик ускладнень вагітності за наявності ретрохоріальних і позаоболонкових гематом, починаючи з I триместра вагітності. Так, у мета-аналізі, що узагальнив дані перебігу та результатів вагітностей за 28 років, отримано такий ключовий висновок: пацієнтки, що втратили дві і більше вагітностей, – група ризику з розвитку передчасних пологів, у тому числі дуже ранніх передчасних пологів, затримки розвитку плода, передчасного вилиття навколоплідних вод, відшарування плаценти, передлежання плаценти, кровотечі у II і III триместрах вагітності [9].

У зв'язку з цим стає зрозумілим, що спинення кровотечі важливе, починаючи з ранніх термінів вагітності, не тільки щоб уникнути викидня і збільшеної втрати крові, але й для запобігання утворенню великих ретроплацентарних гематом і пізніх гестаційних ускладнень. Кровотечі до 22 тиж вагітності часто супроводжуються утворенням внутрішньоматкових гематом, що можуть бути як ретрохоріальної/ретроплацентарної, так і позаоболонкової локалізації [8].

Залежно від причини, яка призводить до викидня, що почався, проводять підбір етіопатогенетичної терапії. Однак у разі кровотечі до 22 тиж вагітності на перший план виходить необхідність спинення кровотечі без шкоди для організму матері і плода, що розвивається.

Кров'яністі виділення з каналу шийки матки до 22 тиж вагітності можуть бути наслідком різних станів, серед яких найбільш частими є:

- відшарування плаценти без утворення гематом,
- відшарування плаценти з утворенням ретроплацентарної гематоми,
- формування позаоболонкової гематоми,
- кровотеча у разі низького прикріплення плаценти або її передлежання,
- децидуальна реакція порожньої частини матки за наявності вад її розвитку (дворога матка, подвоєння матки),
- антенатальна загибель плода з двійні або трійні.

Правильне оцінювання клінічної ситуації допомагає визначити інтенсивність і необхідну тривалість проведення гемостатичної терапії. Своєчасне спинення кровотечі є виключно важливим, позаяк тривалі кров'яністі виділення порушують функціонування фетоплацентарного комплексу, створюють передумови для формування плацентарної недостатності і зумовлюють активацію запальних процесів у порожнині матки.

Мета дослідження: вивчення ефективності гемостатичної терапії препаратом транексамової кислоти у жінок з викиднем, що почався.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Критерії включення у групу дослідження:

- термін вагітності від 5 до 22 тиж;
- загроза викидня на момент включення у дослідження, що проявляється боєм унизу живота і в попереку і кровотечею зі статевих шляхів.

Критерії виключення:

- аномалії розвитку ембріона/плода;
- тяжкі екстрагенітальні захворювання матері, що є протипоказанням для пролонгування вагітності;
- порушення цілісності плодового міхура (підтікання навколоплідних вод).

На підставі цих критеріїв було відібрано 110 жінок, які були розподілені на дві групи залежно від виду проведеної гемостатичної терапії. В основну групу увійшли 60 жінок, які отримували з гемостатичною метою препарат транексамової кислоти Виданол® у добовій дозі 1000–1500 мг до спинення кровотечі. У групу порівняння увійшли 50 жінок із загрозою

вим викиднем у тих самих гестаційних термінах, яким проводили стандартну гемостатичну терапію препаратом етамзилат таблетки по 250 мг per os 3 рази на добу.

Препарат для гемостатичної терапії, який використовують у I і II триместрах вагітності, повинен відповідати низці вимог, а саме:

- відсутності ембріотоксичного і тератогенного ефектів;
- наявності швидкої та ефективної дії, тому що фактор часу у разі загрозового викидня і аборту, що розпочався, виходить на перший план;
- відсутності кумулятивного ефекту;
- мати незначний системний вплив на гемостаз.

Останній фактор є особливо важливим, оскільки активація внутрішньосудинного згортання, з одного боку, може призводити до мікротромбозу, що порушує плацентацию, особливо в умовах фізіологічної гіперкоагуляції під час вагітності, а з іншого боку, це небезпечно для організму матері у зв'язку із загрозою розвитку тромбозу. Препарат транексамової кислоти, який є антифібринолітичним засобом, пригнічує дію активатора плазміну і плазміногену, що зумовлює гемостатичний ефект без вираженого впливу на систему гемостазу у цілому на системному рівні [3, 6].

Так, дослідження, проведені у Скандинавії, встановили, що за період понад 19 років на прикладі 238 тис. вагітних не відзначено підвищення частоти тромботичних ускладнень порівняно зі звичайним рівнем тромбозів серед пацієнток того самого віку. У дослідженнях, проведених у вагітних, доведено, що у разі застосування транексамової кислоти не відбувається підвищення коагуляційного потенціалу крові і, отже, ризик тромбозу не підвищується порівняно з пацієнтками, які не вживали препарат [4]. Другою, безумовно, важливою фармакологічною властивістю транексамової кислоти є її протизапальна дія за рахунок пригнічення утворення кінінів, прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-2) та інших активних пептидів, що беруть участь у запальних і алергійних реакціях.

Дослідники-гематологи відзначають високу ефективність транексамової кислоти порівняно з іншими антифібринолітиками. В останні роки з'являються дані, що свідчать про зниження обсягу крововтрати після пологів і під час операцій кесарева розтину, у зв'язку з чим деякими авторами висловлюється думка, що використання даного препарату доцільно з метою профілактики подальшого крововтрати рутинно під час пологів і кесарева розтину [1, 5, 6]. Особливу значущість такий профілактичний підхід набуває у групах ризику з розвитку кровотеч (у жінок з тромбоцитопенією, міомою матки, з низьким прикріпленням плаценти та ін.) [5, 6]. І хоча профілактичне використання транексамової кислоти підлягає подальшому вивченню, як лікувальний препарат для спинення післяпологових кровотеч транексамову кислоту активно використовують і вводять в алгоритм дій у разі кровотечі за даними вітчизняних і зарубіжних посібників [2, 3, 5, 7]. Використання препарату у разі кровотечі під час вагітності дозволяє швидко й ефективно спинити її. Транексамову кислоту до 22 тиж вагітності використовують у добовій дозі від 1000 мг до 1500 мг. Препарат застосовують по 500 мг 2–3 рази на добу протягом 5–7 днів, далі – за показаннями.

Виданол® (транексамова кислота таблетки 500 мг) – антигеморагічний засіб групи антифібринолітиків, який специфічно інгібує активацію плазміногену (профібринолізину) і його перетворення у плазмін (фібринолізин). Тим самим він нейтралізує фібринолітичну активність в ендометрії, чинить місцеву і системну гемостатичну дію у разі кровотеч, пов'язаних з підвищенням фібринолізу. Крім того, за рахунок пригнічення утворення кінінів та інших активних пептидів, що беруть участь в алергійних

та запальних реакціях, Виданол® справляє протизапальний ефект. Основними перевагами препарату є:

- відсутність комплексного впливу на систему згортання крові;
- більш тривалий період напіввиведення порівняно з іншими препаратами;
- подвійний механізм антифібринолітичної дії (конкурентно інгібує активатор плазміногену і зв'язує плазмін);
- пригнічує надмірний кініногенез, діючи, таким чином, як анальгетик периферійної дії.

Статистичне оброблення даних виконане на індивідуальному комп'ютері за допомогою електронних таблиць «Microsoft Excel» і пакета прикладних програм «Statistica for Windows» v. 8.0, StatSoft Inc (США). Здійснювали обчислення середньої арифметичної (M), помилки середньої (m), достовірності відмінностей (p). Відмінності між вибірковими сукупностями вважали достовірними за рівнів ймовірності $p < 0,05$ (95% рівень значущості) і $p < 0,01$ (99% рівень значущості).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтки обох груп були зіставні за віком ($33,2 \pm 2,3$ року і $32,1 \pm 2,4$ року відповідно), гінекологічним та репродуктивним анамнезом. У структурі причинних факторів загрозливого викидня ендокринопатії становили 14,5% в основній групі та 13,6% – у групі порівняння, імунологічні причини – 10% і 10,9% відповідно, інфекційно-запальний фактор – 26,4% і 25,5%, вади розвитку матки – 12,7% і 11,8% відповідно (таблиця). Отже, пацієнтки були відібрані у дослідження на підставі принципу зіставності вікових і причинних факторів загрози викидня.

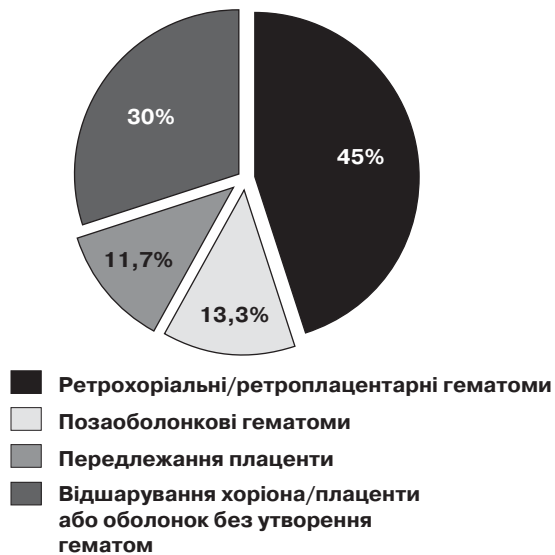
Під час ультразвукового дослідження наявність ретрохоріальних/ретроплацентарних гематом відзначено у 27 (45%) жінок основної групи і 22 (44%) пацієнток з групи порівняння, позаоболонкові гематоми діагностовано у 8 (13,3%) і 9 (18%) жінок відповідно. Передлежання плаценти зареєстровано у 7 (11,7%) і 8 (16%) жінок обох груп відповідно. У решти вагітних спостерігалися кров'янисті виділення зі статевих шляхів внаслідок відшарування хоріона/плаценти або оболонки без утворення гематом (мал. 1 та 2).

Оцінювали тривалість кровотечі зі статевих шляхів, регрес ретрохоріальних / ретроплацентарних і позаоболонкових гематом, тривалість перебування у стаціонарі, пролонгування і результат вагітності. Установлено, що спинення кровотечі за використання транексамової кислоти у середньому відбувалося на 2-у добу від початку терапії. Тривалість кровотечі у середньому становила $2,1 \pm 0,2$ доби, тоді як у групі, де застосовували етамзилат таблетки, тривалість кровотечі була достовірною більшою – $5,7 \pm 0,3$ доби ($p < 0,01$). Необхідність стаціонарного лікування становила в основній групі $9,7 \pm 0,8$ ліжко-днів і $15,6 \pm 2,7$ ліжко-днів днів відповідно у групі порівняння ($p < 0,05$).

Ці дані корелювали і з ультразвуковою картиною, що свідчить про регрес гематом у порожнині матки. За використання препарату транексамової кислоти відбувалося швидке спинення кровотечі і, як наслідок, організація і

Причинні фактори загрозливого викидня, %

Причинні фактори	Основна група, n=60	Група порівняння, n=50
Ендокринопатії	14,5	13,6
Імунологічні	10	10,9
Інфекційно-запальні	26,4	25,5
Вади розвитку матки	12,7	11,8



Мал. 1. Результати ультразвукового дослідження в основній групі (n=60)

розсмоктування гематом у порожнині матки у більш короткі терміни – у 19 (54,3%) з 35 жінок основної групи і у 10 (32,3%) з 31 жінки у групі порівняння на етапі стаціонарного лікування. Повну відсутність гематом відзначено в основній групі через $1,2 \pm 0,4$ тиж, у групі порівняння – через $4,8 \pm 0,5$ тиж ($p < 0,05$).

Під час аналізу показників гемостазу у жінок, які отримували терапію транексамовою кислотою, не відзначено достовірних змін у показниках гемостазу (на системному рівні) до і після лікування. Успішне пролонгування вагітності спостерігалось в основній групі у 95,5% випадків, у групі порівняння – у 91,8% випадків ($p > 0,05$). У 5 пацієток основної групи була діагностована вагітність, що не розвивалася, у період від 5 до 8 тиж гестації; у 9 випадках у групі порівняння зареєстровано втрати вагітності у терміни від 5 до 12 тиж.

Отже, встановлено, що препарат транексамової кислоти у дозах від 1000 мг до 1500 мг на добу за тривалості курсу ліку-



Мал. 2. Результати ультразвукового дослідження у групі порівняння (n=50)

вання 5–7 днів справляє виражений гемостатичний ефект у разі кровотеч до 22 тиж вагітності.

ВИСНОВКИ

Включення препарату транексамової кислоти Виданол® у комплексну терапію жінок із загрозованим викиднем і невиношуванням вагітності дозволяє швидко спинити кровотечу, не впливаючи на показники системи гемостазу. Спинення кровотечі у групі пацієток, які отримували препарат транексамової кислоти Виданол®, відбувалося у більш короткі терміни порівняно з вагітними, які використовували Етамзилат, що вимагало меншої тривалості стаціонарного лікування.

Отже, включення транексамової кислоти у програму лікування вагітних з викиднем, що розпочався, дозволяє швидко спинити кровотечу, сприяє швидкому регресу гематом у порожнині матки і пролонгуванню вагітності.

Эффективность транексамовой кислоты при терапии кровотечения в I триместре беременности

Т.Г. Романенко, О.Н. Сулименко

Цель исследования: изучение эффективности гемостатической терапии препаратом транексамовой кислоты у беременных с начавшимся выкидышем.

Материалы и методы. В исследование были включены 110 беременных с начавшимся выкидышем с возникновением ретрохориальной гематомы в сроке с 5 по 22 нед гестации. В основную группу вошли 60 беременных, получавших гемостатическую терапию препаратом транексамовой кислоты Виданол® в дозе 1000–1500 мг в сутки до остановки кровотечения. В группу сравнения вошли 50 беременных, которым проводили стандартную гемостатическую терапию препаратом этамзилат таблетки. При ультразвуковом исследовании ретрохориальные/ретроплацентарные гематомы отмечены у 27 (45%) женщин основной группы и 22 (44%) пациенток из группы сравнения; заоболочечные гематомы диагностированы у 8 (13,3%) и 9 (18%) женщин соответственно. Предлежание плаценты отмечено у 7 (11,7%) и 8 (16%) женщин обеих групп соответственно. У остальных беременных наблюдались кровянистые выделения из половых путей в результате отслоения хоріона/пла-

центы или оболочек без образования гематом. Полученные данные обработаны статистическим методом с помощью компьютерной программы Microsoft Excel.

Результаты. Остановка кровотечения при использовании транексамовой кислоты в среднем происходила на 2-е сутки от начала терапии, длительность кровотечения составила $2,1 \pm 0,2$ дня, тогда как в группе сравнения продолжительность кровотечения была достоверно выше – $5,7 \pm 0,3$ дня ($p < 0,01$). Необходимость стационарного лечения составила в основной группе $9,7 \pm 0,8$ койко-дней и $15,6 \pm 2,7$ койко-дней соответственно в группе сравнения ($p < 0,05$). При использовании препарата транексамовой кислоты организация и рассасывание гематом в полости матки происходили в более короткие сроки – у 19 (54,3%) из 35 женщин основной группы и у 10 (32,3%) из 31 женщины в группе сравнения. Полное отсутствие гематом отмечено в основной группе через $1,2 \pm 0,4$ нед, в группе сравнения – через $4,8 \pm 0,5$ нед ($p < 0,05$).

Заключение. Использование транексамовой кислоты как гемостатической терапии у беременных с начавшимся выкидышем достоверно снижает продолжительность кровотечения, способствует усерению организации и рассасывания внутриматочных гематом, уменьшает продолжительность стационарного лечения.

Ключевые слова: беременность, невынашивание, угроза выкидыша, ретрохориальная гематома, кровотечение в I триместре беременности.

Effectiveness of tranexamic acid in the therapy of bleeding in the first trimester of pregnancy
T.G. Romanenko, O.M. Sulimenko

The objective: to study the effectiveness of hemostatic therapy with tranexamic acid in pregnant women with miscarriage that started.

Materials and methods: The study group included 110 pregnant women with a miscarriage that began with the onset of retrochoric hematoma, from 5 to 22 weeks of gestation. The main group was 60 pregnant women who received hemostatic therapy with the drug tranexamic acid Vidanol in a daily dose of 1000–1500 mg until stopping the bleeding. The comparison group consisted of 50 pregnant women who received standard hemostatic therapy with etamsylatum. On ultrasound, retrochorionic / retroplacental hematomas were noted in 27 women of the main group (45%) and 22 patients in the comparison group (44%), extramembrane hematomas were diagnosed in 8 (13.3%) and 9 (18%) women, respectively. Placenta presentation was observed in 7 (11.7%) and 8 (16%) women of both groups, respectively. In the rest of pregnant women there was a bloody discharge from the genital

tract as a result of detachment of the chorion / placenta or membranes without formation of hematoma. The obtained data are processed by the statistical method using the Microsoft Excel computer program.

Results. Stopping bleeding with the use of tranexamic acid averaged over 2 days from the start of therapy, the duration of bleeding was 2.1 ± 0.2 days, whereas in the comparison group, the duration of bleeding was significantly higher than 5.7 ± 0.3 ($p < 0,01$). The need for inpatient treatment was in the main group of $9,7 \pm 0,8$ bed-days and $15,6 \pm 2,7$ bed-days, respectively ($p < 0,05$). When using the drug tranexamic acid, the organization and resorption of hematomas in the uterus occurred in a shorter time – 19 of 35 (54.3%) women in the primary group and 10 in 31 (32.3%) women in the comparison group. The total absence of hematoma is noted in the main group for $1,2 \pm 0,4$ weeks, in the comparison group for $4,8 \pm 0,5$ weeks ($p < 0,05$).

Conclusion. The use of tranexamic acid, as hemostatic therapy in pregnant women with a miscarriage, significantly reduces the duration of bleeding, promotes the accelerating the organization and resorption of intrauterine hematomas, reduces the duration of inpatient treatment.

Key words: pregnancy, miscarriage, risk of miscarriage, retrochorionic hematoma, bleeding in the first trimester of pregnancy.

Сведения об авторах

Романенко Тамара Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19. E-mail: romanenko.tmr@gmail.com

Сулименко Ольга Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баяв О.Р. Профилактика кровотечений в послеродовом и раннем послеродовом периоде. Активная или выжидательная тактика? 2011, 6: 27–30.
2. Куликов А.В., Мартиросян С.В., Обоскалова Т.А. Протокол неотложной помощи при кровотечении в акушерстве. Методические рекомендации. – Екатеринбург, 2010.
3. de Lange NM, Lancé MD, de Groot R, Beckers EA, Henskens YM, Scheepers HC. Obstetric hemorrhage and coagulation: an update. Thromboelastography, thromboelastometry, and conventional coagulation tests in the diagnosis and prediction of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol Surv.*, 2012, Jul., 67 (7): 426–435.
4. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thromboembolic complications. *Thromb. Haemost.*, 1993, 2, 70 (2): 238–240.
5. Onwuemene O, Green D, Keith L. Postpartum hemorrhage management in 2012: predicting the future. *Int J Gynaecol Obstet.*, 2012, Oct., 119 (1): 3–5.
6. Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother.*, 2011, 12 (4): 503–516.
7. Su LL, Chong YS Massive obstetric haemorrhage with disseminated intravascular coagulopathy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2012, Feb., 26 (1): 77–90.
8. Tower CL, Regan L. Intrauterine haematomas in a recurrent miscarriage population. *Human Reproduction*, 2001, 16 (9): 2005–2007.
9. Van Oppenraaij RHF, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, Farquharson RG and Exalto N, ESHRE Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP) Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Human Reproduction Update*, 2009, 15 (4): 409–421.

Статья поступила в редакцию 29.05.2018

Вплив органозберігальних операцій на органах малого таза на стан оваріального резерву

А.В. Бойко

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

Мета дослідження: встановлення впливу органозберігальних операцій на органах малого таза на стан оваріального резерву.

Матеріали та методи. Проведено аналіз клініко-ехографічного та лабораторного обстеження 100 пацієнток репродуктивного віку, зацікавлених у збереженні фертильності, після органозберігальних оперативних втручань на органах малого таза.

Результати. У жінок репродуктивного віку, що перенесли органозберігальні хірургічні втручання на органах малого таза з приводу доброякісних захворювань яєчників, матки і ізольованого трубно-перитонеального чинника безплідності, протягом 6 міс після операції відбувається порушення функціональної активності яєчників і виснаження оваріального резерву. Найбільш виражені зміни спостерігаються при вихідній патології яєчників. Протягом 6 міс після органозберігальних оперативних втручань на органах малого таза у пацієнток репродуктивного віку, незалежно від нозології, формується гіпергонадотропний гіпогонадизм з гіпоестрогенією і гіпоандрогенією, а також зменшення оваріального резерву (у 4 рази), не зумовлене автоімунною агресією. Виявлені зміни параметрів гормонального статусу відповідають клінічній картині передчасного виснаження функції яєчників.

Заключення. Отримані результати треба враховувати під час розроблення тактики оперативного лікування жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: органозберігальні операції, органи малого таза, оваріальний резерв.

Проблема фолікулогенезу і витрачання фолікулярного запасу протягом репродуктивного життя жінки цікавить дослідників багато десятиліть [1–7]. Оваріальний резерв (ОР) – показник, що відображає величину фолікулярного пулу яєчників і якість ооцитів, що містяться в них, яка знижується з віком і визначає стан репродуктивної функції жінки [5]. Під ОР слід розуміти функціональний резерв яєчників, який визначає здатність останнього до розвитку здорового фолікула з повноцінною яйцеклітиною. Даний параметр відображає кількість фолікулів (примордіальний пул і фолікули, що зростають), що знаходяться в яєчниках, є важливою складовою репродуктивного потенціалу жінки і залежить від цілої низки фізіологічних і патофізіологічних чинників [3, 4].

Сьогодні органозберігальні операції на органах малого таза широко застосовують у жінок репродуктивного віку. У сучасних умовах 65% жіночого населення звертаються до лікаря з питань реалізації генеративної функції у віці після 30–35 років [7]. До даного моменту 45% з них вже мають в анамнезі показання до виконання органозберігальної операції на органах малого таза. Отже, вивчення стану ОР і відновлення репродуктивної функції у цієї категорії жінок є одним з перспективних напрямів сучасної гінекології.

Слід відзначити, що поняття «оваріальний резерв» і «фолікулярний запас» не є синонімами. Фолікулярний запас відображає лише кількість фолікулів у яєчниках, тоді як ОР

включає кількісні і якісні характеристики функціонального стану яєчників.

Мета дослідження: встановлення впливу органозберігальних операцій на органах малого таза на стан ОР.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено та обстежено 100 жінок репродуктивного віку, зацікавлених у збереженні фертильності після органозберігальних оперативних втручань на органах малого таза. Вік хворих коливався від 22 до 44 років, становлячи у середньому $33,1 \pm 0,8$ року.

Пацієнток було розподілено з урахуванням нозології, віку, кратності оперативних втручань, доступу і методу електрорухірургії.

Критерієм включення у дослідження були жінки репродуктивного віку, що перенесли органозберігальні операції на органах малого таза. Критеріями виключення – наявність інфекційної, генетичної і хромосомної патології, захворювань маткових труб у жінок репродуктивного віку, що вимагають радикального оперативного втручання, злоякісних утворень органів малого таза.

Відповідно до поставленої мети проводили загальне клініко-ехографічне обстеження хворих з вивченням спадковості, перенесених соматичних і гінекологічних захворювань, особливостей менструальної і репродуктивної функцій, а також оцінювання гормонального статусу. Для визначення автоантитіл до антигенів яєчника використовували метод непрямого імуноферментного аналізу (ELISA).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що захворювання яєчників і трубно-перитонеальний чинник безплідності переважали у віковій групі 29–34 роки, а захворювання матки – у віковій групі 35–44 років. Середній вік пацієнток із захворюваннями яєчників становив $29,1 \pm 2,8$ року; із захворюваннями матки – $36,1 \pm 3,5$ року; а пацієнток з ізольованим трубно-перитонеальним чинником безплідності – $31,2 \pm 2,9$ року.

Під час вивчення менструальної функції було виявлено, що незалежно від нозології середній вік настання менархе становив $13,1 \pm 1,3$ року, тривалість менструального циклу мала нормопонічний характер, а тривалість менструальної кровотечі знаходилася у межах 5 днів.

Під час оцінювання генеративної функції було встановлено, що у 69% жінок в анамнезі були пологи, у 39% – аборти, а 61% з них використовували різні методи контрацепції. Отже, до проведення органозберігальних оперативних втручань на органах малого таза генеративна функція була збережена у 69% зі всіх пацієнток.

Під час вивчення результатів гормонального профілю ОР було встановлено, що початково (до оперативних втручань на органах малого таза) дані параметри в усіх 100 пацієнток знаходилися у межах нормативних значень. Через 6 міс після операції у всіх пацієнток діагностований гіпергонадотропний гіпогонадизм, зумовлений різким пригніченням функції яєчників.

Даний результат підтверджувався ретельним оцінюванням показників гормонального профілю під час багатофакторного аналізу.

Так, під час оцінювання результатів залежно від нозології було виявлено достовірне збільшення концентрації ЛГ, ФСГ і суттєве зниження концентрації естрадіолу (Е2). Найбільш виражені зміни через 6 міс після операції спостерігалися у пацієнток, яких оперували з приводу доброякісних захворювань яєчників.

Під час аналізу гормональних параметрів залежно від кратності оперативних втручань більш виражені зміни встановлені у повторно оперованих пацієнток.

Під час вивчення ролі оперативного доступу було встановлено, що незалежно від нозології використання лапароскопії призводить до більш виражених змін гормонопродукувальної функції яєчників.

Під час аналізу впливу методу електрохірургії виявилось, що використання біполярного електрода має більш негативні наслідки. Через 6 міс після операції показники гормонопродукувальної функції яєчників у даних пацієнток були достовірно гірше, ніж після застосування монополярного електрода.

Отже, встановлено, що оперативні втручання на органах малого таза, незалежно від нозології, доступу і кратності, є провокувальним чинником зниження функції яєчників.

Вивчення параметрів ОР встановило нормативні значення антимюллерова гормону (АМГ) і аутооваріальних антитіл (АОА) незалежно від нозології у всіх обстежених пацієнток. Через 6 міс після операцій були зафіксовані виражені зміни незалежного показника ОР – АМГ. Суттєве зниження даного параметра підтверджує отримані результати щодо гормонального статусу. Найбільш виражене зниження концентрації АМГ було зареєстровано після операцій на яєчниках.

Під час оцінювання ОР залежно від кратності оперативних втручань було встановлено, що концентрація АМГ спочатку знижена у повторно оперованих пацієнток. Через 6 міс після операції концентрація АМГ була нижчою у повторно оперованих пацієнток. Концентрація АОА не піддавалася істотним змінам, перебуваючи у межах нижніх значень нормативних параметрів.

Вивчення впливу лапаротомії і лапароскопії на ОР підтвердило результати гормонального дослідження. Через 6 міс після операції концентрація АОА в обох групах знаходилася у межах нормативних параметрів, а концентрація АМГ була достовірно знижена. Після лапароскопії рівень АМГ був у 2,5 разу нижче, ніж при лапаротомії.

Використання біполярної електрохірургії також привело до двократного зниження концентрації АМГ порівняно з монополярною.

Отримані результати ще раз підтверджують, що будь-які оперативні втручання на органах малого таза у жінок репродуктивного віку суттєво погіршують не лише функціональний стан яєчників, але і зменшують ОР, знижуючи можливість реалізації репродуктивної функції.

Отримані результати визначення гормонального статусу і параметрів ОР були підтверджені даними ехографічного дослідження і колірною доплерівською картування (КДК) органів малого таза з пульсовою доплерометрією.

Так, через 6 міс після операцій у всіх хворих було виявлено достовірне зменшення об'єму яєчників незалежно від нозології. Найбільш виражені зміни діагностовані у пацієнток, що оперуються з приводу доброякісних захворювань яєчників. Зменшення об'єму матки в основному спостерігалося у пацієнток, що оперуються у зв'язку з доброякісними утвореннями матки.

Під час аналізу змін об'єму матки і яєчників залежно від доступу виявлено зменшення об'єму яєчників нижче за міні-

мальні межі нормативних значень через 6 міс після операції, особливо виражене після лапароскопії. Об'єм матки в обох групах знаходився у межах нижніх значень нормативних параметрів.

У свою чергу, використання біполярної електрохірургії призводило до достовірного зменшення об'єму обох яєчників порівняно з монополярною.

КДК з пульсовою доплерометрією дозволило визначити пульсаційний індекс, індекс резистентності, систоло-діастолічне співвідношення, індекси Vmax, Vmin і Tmax як у маткових і в базальній артеріях, так і в стромі обох яєчників. Під час інтерпретації результатів ми базувалися на більш виражено змінених індексах, а саме – параметрах Vmax, Vmin, Tmax.

Під час вивчення результатів КДК суттєве зниження індексів Vmax, Vmin, Tmax виявлено у післяопераційний період незалежно від нозології, кратності, доступу і використаного методу електрохірургії. Зміни зазначених параметрів супроводжуються збільшенням судинного опору і свідчать про зниження перфузії і порушення кровообігу на периферії органів, що може бути пов'язане з розвитком фіброзу і зменшенням об'єму периферійної тканини органу.

Під час аналізу генеративної функції у післяопераційний період зареєстровано, що вагітність настала у 17 зі 100 пацієнток, які перенесли органозберігальні операції на органах малого таза: 8 з них були оперовані з приводу доброякісних утворень яєчників, 3 – з приводу доброякісних захворювань матки, а 6 – з приводу ізольованого трубно-перитонеального чинника безплідності. У 6 пацієнток вагітність настала після лапаротомії, в 11 – після лапароскопії. У 2 була використана монополярна, а в 9 – біполярна електрохірургія. Три пацієнтки знаходилися у віковій групі 20–28 років, 13 з них – у віковій групі 29–34 роки, лише 1 пацієнтка – у віковій групі від 35 до 44 років. Усі 17 пацієнток, які завагітніли, були оперовані первинно. Слід відзначити, що у всіх 17 пацієнток вагітність настала протягом перших 6 міс післяопераційного періоду.

Отже, відношення до органозберігальних операцій на органах малого таза як до малоінвазивних втручань, що не впливають негативно на систему репродукції, повинно бути переглянуто.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що у жінок репродуктивного віку, які перенесли органозберігальні хірургічні втручання на органах малого таза з приводу доброякісних захворювань яєчників, матки та ізольованого трубно-перитонеального чинника безплідності, протягом 6 міс після операції відбувається порушення функціональної активності яєчників і виснаження оваріального резерву (ОР). Найбільш виражені зміни спостерігаються при вихідній патології яєчників. Протягом 6 міс після органозберігальних оперативних втручань на органах малого таза у пацієнток репродуктивного віку, незалежно від нозології, формується гіпергонадотропний гіпогонадізм з гіпоестрогенією і гіпоандрогенією, а також зменшення ОР (у 4 рази), не зумовлене автоімунною агресією.

Виявлені зміни параметрів гормонального статусу відповідають клінічній картині передчасного виснаження функції яєчників. Для збереження функціонального стану яєчників і ОР використання лапаротомії як оперативного доступу є більш шадним методом, що слід враховувати під час оперативних втручань на органах малого таза у жінок репродуктивного віку, зацікавлених в реалізації репродуктивної функції. У разі вибору лапароскопії як оперативного доступу під час органозберігальних операцій на органах малого таза використання монополярної електрохірургії є більш шадним методом з позицій збереження ОР, що слід враховувати у жінок репродуктивного віку, зацікавлених в реалізації репродуктивної функції.

Влияние органосохраняющих операций на органах малого таза на состояние овариального резерва
А.В. Бойко

Цель исследования: установление влияния органосохраняющих операций на органах малого таза на состояние овариального резерва.

Материалы и методы. Проведен анализ клинико-эхографического и лабораторного обследования 100 пациенток репродуктивного возраста, заинтересованных в сохранении фертильности, после органосохраняющих оперативных вмешательств на органах малого таза.

Результаты. У женщин репродуктивного возраста, перенесших органосохраняющие хирургические вмешательства на органах малого таза по поводу доброкачественных заболеваний яичников, матки и изолированного трубно-перитонеального фактора бесплодия, в течение 6 мес после операции происходит нарушение функциональной активности яичников и истощение овариального резерва. Наиболее выраженное изменение наблюдается при исходной патологии яичников. В течение 6 мес после органосохраняющих оперативных вмешательств на органах малого таза у пациенток репродуктивного возраста, независимо от нозологии, формируется гипергонадотропный гипогонадизм с гипоэстрогемией и гипоандрогемией, а также уменьшение овариального резерва (в 4 раза), не обусловленное аутоиммунной агрессией. Выявленные изменения параметров гормонального статуса соответствуют клинической картине преждевременного истощения функции яичников.

Заключение. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке тактики оперативного лечения женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: органосохраняющие операции, органы малого таза, овариальный резерв.

Influence of organ-preserving operations on organs of small basin on condition of ovariale reserve
A. V. Bojko

The objective: to establish influence of organ-preserving operations on organs of small basin on a condition of ovariale reserve.

Materials and methods. Is carried out clinical-ehografical analysis that laboratory inspection of 100 patients of the genesial age interested in conservation of fecundity, after organ-preserving operative measures on organs of small basin.

Results. The women of the genesial age who have transferred organ-preserving surgical interventions on organs of small basin concerning benign diseases of ovaries, uterus and the isolated tubal peritoneal factor of sterility within 6 months after operation have disturbance of functional activity of ovaries and attrition of ovariale reserve. The most expressed changes are observed at initial pathology of ovaries. Within 6 months after organ-preserving operative measures on organs of small basin at patients of genesial age, irrespective of nosology, the hyper gonadotrophic hypogonadism with hypoestrogenia and a hypoandrogenia, and also depression of ovariale reserve (by 4 times), not caused by autoimmune aggression is formed. The taped changes of parameters of the hormonal status correspond to clinical picture of premature attrition of function of ovaries.

Conclusion. The received results needs to be considered when developing tactics of expeditious treatment of women of genesial age.

Key words: organ-preserving operations, organs small to basin, ovariale reserve.

Сведения об авторе

Бойко Алеся Валерьевна – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского института Сумского государственного университета, 42000, г. Сумы, ул. Санаторная, 31. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Корнацька А.Г., 2015. Клініко-діагностичні особливості патології щитоподібної залози і молочних залоз у жінок із безплідністю / А.Г. Корнацька, О.Д. Дубенко // *Здоровье женщины*: 4 : 166–170.
 2. Іванюта Л.І., 2014. Репродуктивне здоров'я і неплідність / Л.І. Іванюта // *Мистецтво лікування* : 1: 26–30.
 3. Чайка А.В., 2013. Оптимізація комплексного лікування трубно-перитонеального безпліддя із застосуванням системної та локальної імунорекції / А.В. Чайка, Е.Н. Носенко, Ф.А. Ханча // *Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних наук і практичної охорони здоров'я. Праці Кримського держ. мед. ун-ту ім. С.І. Георгієвського* : 142 : 211–215.
 4. Чайка В.К., 2013. Нові підходи до проблеми трубно-перитонеальної безплідності / В.К. Чайка, А.В. Чайка,

Ф.О. Ханча // *Педіатрія, акушерство та гінекологія* : 5 : 70–73.
 5. Юзько О.М., 2013. Вплив плазмаферезу на імунологічні показники у жінок з безплідністю трубного походження при заплідненні in vitro / О.М. Юзько, О.В. Бакун // *Здоровье женщины* : 1 : 194–197.
 6. Коханевич Е.В., 1999. Генитальный эндометриоз и бесплодие: IVF или хирургия? / Е.В. Коханевич, И.А. Судомо,

В.П. Сильченко // *Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю Асоціації репродуктивної медицини України «Актуальні проблеми лікування безплідності» / Вісник акушерів-гінекологів України* : 2(17) : 24–34.
 7. Жук С.І., 2014. Нові етіологічні та патогенетичні аспекти передчасного зниження овариального резерву / С.І. Жук, В.М. Воробей-Вихівська // *Здоровье женщины* : 9 : 131–133.

Статья поступила в редакцию 10.05.2018

Альтернатива гормональным и нестероидным противовоспалительным средствам в лечении вторичной дисменореи, обусловленной аденомиозом

В.В. Каминский^{1,2}, Е.В. Прокопович^{1,3}

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины

³КУ «Новомосковская центральная городская больница» Днепропетровского областного совета»

Вторичная дисменорея, или болезненные менструации, наблюдается почти у половины молодых женщин и существенно влияет на качество жизни, прежде всего в эмоциональной, психической и коммуникационной сферах, а также нередко является причиной временной потери трудоспособности.

Вторичная (органическая) дисменорея обусловлена различными патологическими заболеваниями органов малого таза (лейомиома матки, опухоли яичников, воспалительные процессы органов малого таза, пороки развития половых органов, спаечный процесс в малом тазе и др.) и, в частности, аденомиозом (внутренним эндометриозом). Это заболевание приводит к нарушению репродуктивной функции и инвалидизации, вызывает чувство неполноценности, нанося физический и моральный вред женщинам в возрасте 20–40 лет. По разным данным, частота возникновения эндометриоза в популяциях варьирует от 7 до 65%.

В значительном количестве случаев консервативная (гормональная) терапия эндометриоза не достигает своей цели и оказывает множество негативных воздействий на организм женщины. В этой связи поиск более безопасного и эффективного лечения является чрезвычайно актуальной задачей. Использование в терапии вторичной дисменореи препаратов природного происхождения, регулирующих кровоснабжение, трофику, метаболизм и функциональное состояние репродуктивной эндокринной системы, создает более благоприятную почву для комплаентности и имеет все большее распространение. Преимуществом таких препаратов является низкая токсичность и возможность длительного применения без риска развития серьезных побочных реакций. Положительные изменения в гормональном статусе и хороший клинический эффект при использовании препаратов природного происхождения у пациенток с вторичной дисменореей, ассоциированной с аденомиозом, подтверждают целесообразность его использования в патогенетическом лечении указанной патологии.

Ключевые слова: вторичная дисменорея, эндометриоз, аденомиоз, нестероидные противовоспалительные средства, побочные реакции, комбинированные оральные контрацептивы, многокомпонентный растительный негормональный препарат.

Вторичная дисменорея, или болезненные менструации, наблюдается почти у половины молодых женщин и существенно влияет на качество жизни, прежде всего в эмоциональной, психической и коммуникационной сферах, а также нередко является причиной временной потери трудоспособности.

В отличие от первичной (спастической) дисменореи – состояния, при котором болевые ощущения во время менструации не обусловлены структурными аномалиями, вто-

ричная (органическая) дисменорея (ВД) обусловлена различными патологическими заболеваниями в органах малого таза (лейомиома матки, опухоли яичников, воспалительные процессы органов малого таза, пороки развития половых органов, спаечный процесс в малом тазе и др.) и, в частности, аденомиозом (внутренним эндометриозом) [4, 7–11].

Несмотря на многочисленные исследования, этиология и патогенез эндометриоза продолжают оставаться предметом научных дискуссий. Эндометриоз – это дисгормональное, иммунозависимое и генетически обусловленное заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрием, находящимся за пределами полости матки. Согласно современным представлениям, эндометриоз является не только медицинской, но и социальной проблемой. Это заболевание приводит к нарушению репродуктивной функции и инвалидизации, вызывает чувство неполноценности, нанося физический и моральный вред женщинам в возрасте 20–40 лет. По разным данным, частота возникновения эндометриоза в популяциях варьирует от 7 до 65% [1–3, 5–7].

Боль при дисменорее, ассоциированной с аденомиозом, как правило, локализуется в нижней части живота, часто схваткообразного характера, но может иметь ноющий, «дергающий», распирающий характер и иррадиировать в прямую кишку, распространяться на нижнюю часть спины и верхнюю часть бедер. Некоторые пациентки с дисменореей страдают от боли и в середине цикла. Боль обычно сопровождается гиперчувствительностью тканей и в соматических отраженных областях, что позволяет рассматривать дисменорею как эмоционально-болевого стресс [8–11].

Симптомы ВД начинают проявляться за несколько часов или дней до начала менструации, усиливаются с ее началом и продолжаются на протяжении всего периода. Как и для любой висцеральной боли, типичным является возникновение вегетативных и эмоциональных реакций, которые предшествуют или сопровождают боль.

Симптомы, сопровождающие болезненные менструации:

- вегетососудистые (обмороки, головная боль, головокружение, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, боль в сердце, чувство онемения рук и ног, отеки век, лица и др.);
- обменно-эндокринные (рвота, ощущение «ватных» ног, общая резкая слабость, зуд кожи, боль в суставах, отеки, полиурия и т.д.).

По степени тяжести дисменорея подразделяется на три степени:

- I степень – характеризуется умеренной болезненностью менструаций без системных симптомов, при которой работоспособность не нарушена и применения анальгетиков, как правило, не требуется.

• II степень – характеризуется выраженной болезненностью менструаций, сопровождающейся некоторыми обменно-эндокринными и нейровегетативными симптомами, нарушением работоспособности и необходимостью приема анальгетиков.

• III степень – характеризуется сильной (порой нетерпимой) болью во время менструации, комплексом обменно-эндокринных и нейровегетативных симптомов, полной утратой работоспособности. При этой степени дисменореи применение одних анальгетиков неэффективно.

Исходя из длительного исторического опыта применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в целях анальгезии различных болезненных состояний, последние традиционно считались методом выбора для молодых женщин с дисменореей [4, 7, 11]. Основной фармакологический эффект НПВС заключается в снижении уровня простагландинов, и многочисленные клинические исследования продемонстрировали эффективность этого класса препаратов, в частности, фенаматов, производных индолуксусной и арилалкановой кислот [4]. Обычно НПВС назначают перорально с 1-го дня менструального цикла до полного прекращения боли.

Однако, к сожалению, даже новейшие поколения НПВС нельзя считать лишеными негативных побочных реакций (ПР), как экстрагенитальных (диспепсия, диарея, высыпания на коже, нарушения функции печени, почек и тромбоцитопения), так и антифертильных, что нередко ограничивает их применение у нерожавших, особенно молодых женщин. Применение НПВС противопоказано при язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, гастрите и других заболеваниях пищеварительного тракта, бронхиальной астме, крапивнице, остром рините и др.

С позиции нейроэндокринной природы ВД гормонотерапия гестагенами обоснована у женщин при наличии эндометриоза, лейомиомы матки, гиперпластических процессов эндометрия и недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла. Так, гестагены вызывают полноценную секреторную трансформацию эндометрия, подавляют пролиферативные процессы в эндометрии, снижают митотическую активность клеток, что способствует снижению продукции простагландинов и соответственно сократительной активности матки.

Вместе с тем следует учитывать, что для всех гестагенов характерны побочные эффекты (головная боль, отечность, депрессия, вздутие живота и др.), которые нередко являются причиной отказа женщин от их приема.

В последние годы для лечения дисменореи чаще стали использовать низко- и микродозированные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [8–10], лечебный эффект которых при дисменорее обеспечивается подавлением гормональной функции яичников, приводящим к ановуляции. Вследствие снижения продукции эстрогенов уменьшается выработка простагландинов, окситоцина, вазопрессина, что в комплексе приводит к уменьшению тонуса матки, внутриматочного давления, обуславливая устранение болевого синдрома. КОК особенно предпочтительны для пациенток, нуждающихся в контрацепции. Оральные контрацептивы назначают на 3–6 мес и в случае необходимости их сочетают с анальгетиками и ингибиторами синтеза простагландинов.

К сожалению, в Украине удельный вес женщин, использующих КОК, значительно ниже (1,5–4%), чем в развитых европейских странах, где гормональной оральной контрацепции отдают предпочтение от 30 до 70% женщин репродуктивного возраста. Однако следует заметить, что большинство молодых женщин, согласно проведенному опросу, настроены против применения гормонов. Необходимо также учитывать, что применение КОК у молодых женщин с лабильным менструальным циклом может привести к его дальнейшей дестабилизации и проблемам с фертильностью.

В значительном количестве случаев консервативная (гормональная) терапия эндометриоза не достигает своей цели и оказывает множество негативных воздействий на организм женщины. В этой связи поиск более безопасного и эффективного лечения является чрезвычайно актуальной задачей.

Использование в терапии ВД препаратов природного происхождения, регулирующих кровоснабжение, трофику, метаболизм и функциональное состояние репродуктивной эндокринной системы, создает более благоприятную почву для комплаентности и имеет все большее распространение. Преимуществом таких препаратов является низкая токсичность и возможность длительного применения без риска развития серьезных ПР. В данном контексте представляет интерес многокомпонентный растительный негормональный препарат, представляющий собой настойку (1:10) смеси лекарственного растительного сырья: корня лабазника шестилепесткового, свежего корня петрушки кудрявой, свежего корня сельдерея, травы подмаренника настоящего, травы ленка обыкновенного, цветков календулы.

Приведенные выше фитопрепараты давно используются в народной медицине и нашли официальное признание в современной фармакотерапии.

Лабазник шестилепестковый (Filipendula ulmaria (L.) Maxim.) – содержит эфирные масла, салициловую кислоту, флавоноиды, высшие жирные кислоты, фенолкарбоновые кислоты и их производные (кофейная, элаговая), катехины. При внутреннем применении проявляет антиспастическое и вяжущее действие при заболеваниях пищеварительного тракта, оказывает ранозаживляющий, гемостатический, потогонный, желчегонный и мочегонный эффекты. Широко применяют как болеутоляющее средство. Отваром подземной части растения лечат болезни нервной системы, гипертоническую болезнь, кашель. В гинекологической практике отвар корневищ с корнями лабазника используют при эндометриозе, мастопатии, кровотечениях, для спринцевания при белях.

Петрушка огородная кудрявая (Petroselinum Sativum L. Hoffm.) – содержит аскорбиновую кислоту, каротин, а также витамины В₁, В₃, К, РР, фолиевую кислоту, соли калия, магния, железа, инулин, флавоноиды, гликозиды. Препараты петрушки обладают антисептическим, противовоспалительным, обезболивающим, спазмолитическим, мочегонным, дезинтоксикационным, противолихорадочным и потогонным действием. Используется при заболеваниях мочеполовых органов, в частности, при нарушениях менструального цикла, при заболеваниях почек, мочевого пузыря.

Сельдерея корни (Apium Graveolens L.) – содержат эфирные масла, крахмал, соли калия, кальция, фосфора, натрия, магния, уксусную, масляную и щавелевую кислоты, витамины С, В₁, В₂, РР. В листьях сельдерея содержатся эфирные масла, витамин С, провитамин А, минеральные вещества (главным образом фосфор и железо), растительные гормоны. Препараты из сельдерея обладают мочегонным и противоаллергическим действием, их применяют для повышения общего тонуса организма, умственной и физической работоспособности.

Подмаренник настоящий (Galium Verum L.) – обладает мочегонным, противовоспалительным, обезболивающим, кровоостанавливающим, ранозаживляющим и седативным эффектами, что позволяет широко применять его при лечении заболеваний печени, почек и нервной системы.

Ленка обыкновенный (Linaria Vulgaris Mill.) – содержит флавоноидные гликозиды, линарин, неолинарин, пектолинарин, фитостерин. В клинической практике широко применяют как мочегонное и слабительное средство.

Календула (Calendula Officinalis L.) – содержит салициловую и пентадециловую кислоты, которые обладают бактерицидным, ранозаживляющим, противовоспалительным, ги-

потензивным, кардиотоническим и седативным свойствами; нашла свое применение и в гинекологической практике. Препараты календулы влияют успокаивающе на ЦНС, снижают артериальное давление, вызывают гибель стрептококков и стафилококков.

Показанием для применения фитопрепарата являются нарушение менструального цикла, предменструальный синдром, дисменорея, эндометриоз, лейомиома матки, климактерические расстройства. Препарат также рекомендован в составе комплексной терапии при фиброзно-кистозной мастопатии, гиперплазии эндометрия, синдроме поликистозных яичников.

Противопоказанием для его применения является повышенная чувствительность к компонентам препарата, злокачественные новообразования, период беременности и кормления грудью, а также возраст до 14 лет.

В реализации клинической эффективности препарата у женщин с ВД лежит синергический эффект биологически активных веществ, входящих в его состав, нормализующих гормональный фон организма, а именно – ритмичность секреции и соотношение гонадотропных гормонов, течение второй фазы менструального цикла, баланс между эстрадиолом и прогестероном, а также их анальгезирующие, противовоспалительные, спазмолитические, седативные, мочегонные и антипролиферативные свойства.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности фитотерапии ВД, обусловленной аденомиозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на базе КУ «Новомосковская ЦГБ» ДООС» в акушерско-гинекологическом отделении в течение 3 мес. В исследовании приняли добровольное информированное участие 30 пациенток в возрасте 18–42 года с дисменореей легкой и средней степени тяжести в сочетании с аденомиозом. Все пациентки были обследованы в соответствии с действующими клиническими протоколами [9, 10].

Критериями включения пациенток в исследование являлись клиничко-анамнестические данные, характер менструального цикла, возраст появления дисменореи, наличие и паритет факторов, которые предшествовали ее возникновению. Длительность дисменореи у обследованных женщин колебалась от нескольких месяцев до 6 лет (в среднем $3,5 \pm 1,3$ года). У большинства пациенток ВД диагностировали преимущественно на фоне регулярных овуляторных менструальных циклов (по тестам функциональной диагностики).

У половины пациенток с ВД боль сопровождалась системными жалобами, имевшими нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные черты: тошнота и рвота – в 36,7% случаев, слабость – в 46,6%, боль в крестце – в 80%, диарея – в 23,3%, головная боль – в 56,6%, головокружение – в 73,3%, раздражительность – в 40%, обморочные состояния – в 13,3% случаев.

У 18 (60%) женщин терапию дисменореи ранее не проводили. Остальные 12 пациенток при болезненной менструации эпизодически использовали анальгетики и спазмолитики, но без особого успеха.

Гинекологическое обследование выполняли неоднократно в динамике менструального цикла. Всем пациенткам с дисменореей были проведены УЗИ органов малого таза в первой и второй фазе цикла, тесты функциональной диагностики, определение прогестерона в сыворотке крови – во второй фазе менструального цикла (на 21–24-й день). Дополнительно проводили цитологическое исследование влагалищных мазков с экзо- и эндоцервикса, кольпоскопическое исследование, общеклинические и биохимические исследования крови и мочи по показаниям, диагностическое выскабливание матки, пайпель-биопсию и гистероскопию. В



Рис. 1. Динамика средней оценки интенсивности менструальной боли по 10-балльной VAS на протяжении трехмесячной терапии фитопрепаратом

случае необходимости больных направляли на консультацию к терапевту, хирургу, урологу и другим специалистам. При нарушениях репродуктивной функции проводили обследование на генитальные инфекции. Диагноз аденомиоза устанавливали на основании всех перечисленных выше методов диагностики.

Фитопрепарат пациентки принимали внутрь (30–40 капель препарата растворяли в 1/2 стакана кипяченой воды комнатной температуры) за 30 мин до еды ежедневно 3 раза в сутки. Курс лечения в проведенном исследовании составил 3 мес (прием не прекращали и во время менструации). Сопутствующее лечение не проводили.

Интенсивность болевого синдрома определяли по 10-балльной Visual Analogue Scale (VAS) – визуальной аналоговой шкале, которая представляет собой линейку длиной 10 см, в начале которой отмечено «отсутствие боли», а в конце – «самая сильная боль». Контроль эффективности обезболивающего свойства фитопрепарата проводили у больных в сравнении с выраженностью болевого синдрома по шкале VAS во время менструации до лечения на основании следующих критериев:

- высокая эффективность – снижение интенсивности болевого синдрома на 80% и более;
- умеренная эффективность – снижение интенсивности болевого синдрома на 50–79%;
- низкая эффективность – снижение интенсивности болевого синдрома менее чем на 50% или отсутствие снижения интенсивности болевого синдрома.

Достоверность отличий абсолютных величин устанавливали с использованием критерия Стьюдента, а относительных величин – метода Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка степени выраженности болевого синдрома до начала лечения, который был ведущим симптомом у всех пациенток с легкой и средней степенью тяжести ВД в соответствии со шкалой VAS, в среднем составила $6,9 \pm 0,5$ (рис. 1). Наиболее быстрая и положительная динамика клинических проявлений дисменореи обнаружена у пациенток с легким течением дисменореи, где уже после первого цикла терапии фитопрепаратом отмечалось достоверное клиническое снижение интенсивности болевого синдрома по шкале VAS более чем в 2 раза, а через 3 мес – в 4 раза.

Эффект терапии ВД положительно коррелировал с продолжительностью периода приема фитопрепарата. Так, на фоне приема препарата снижение интенсивности болевого синдрома в период менструации в соответствии с предложенными критериями у 25% пациенток было отмечено уже через 1 мес, через 2 мес – у 81%, через 3 мес – практически у всех (96,7%).

При этом снижении интенсивности болевых ощущений после 3-го месяца приема препарата по VAS более чем на 80% отметили 22 (73,4%) пациентки, у 7 (23,3%) – наблюдался умеренный эффект (снижение интенсивности болевого синдрома на 50–79%) и только у 1 (3,4%) – эффект был незначительный (рис. 2). По-видимому, прогрессивное во времени уменьшение интенсивности болевого синдрома у пациенток, принимавших фитопрепарат, связано с многовекторными универсальными терапевтическими эффектами препарата и может быть объяснено улучшением или полным восстановлением за этот период функции иерархических механизмов гормональной регуляции менструального цикла, а также трофики и рецепторного аппарата органов-мишеней. Подтверждением этого являются контрольные тесты функциональной диагностики после 3 мес лечения фитопрепаратом (восстановление в большинстве случаев двухфазного симметричного графика базальной температуры, нормализация цитоморфологии влагалищного мазка в первую и вторую фазы цикла) и повышение исходного (до лечения) уровня прогестерона во второй фазе менструального цикла в среднем с $18,1 \pm 2,2$ нмоль/л до $27,7 \pm 3,1$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Можно предположить, что фитопрепарат, благодаря своим противовоспалительным и спазмолитическим свойствам, ингибирует избыточное образование простагландинов в эндометриально-миометриальных структурах матки и таким образом может непосредственно купировать болевой синдром.

Препарат достаточно хорошо переносился и не вызвал побочных явлений ни у одной из пациенток исследуемой группы.

Альтернатива гормональным та нестероїдним протизапальним засобам у лікуванні вторинної дисменореї, зумовленої аденоміозом
В.В. Камінський, Є.В. Прокопович

Вторинна дисменорея, або болісні менструації, спостерігається майже у половини молодих жінок і суттєво впливає на якість життя, перш за все в емоційній, психічній і комунікаційній сферах, а також нерідко є причиною тимчасової втрати працездатності.

Вторинна (органічна) дисменорея зумовлена різними патологічними захворюваннями органів малого таза (лейоміома матки, пухлини яєчників, запальні процеси органів малого таза, пороки розвитку статевих органів, спайковий процес у малому тазі та ін.) і зокрема аденоміозом (внутрішнім ендометріозом). Це захворювання призводить до порушення репродуктивної функції та інвалідизації, викликає почуття неповноцінності, завдаючи фізичної і моральної шкоди жінкам у віці 20–40 років. За різними даними, частота виникнення ендометріозу у популяціях варіює від 7 до 65%.

У значній кількості випадків консервативна (гормональна) терапія ендометріозу не досягає своєї мети і чинить безліч негативних впливів на організм жінки. У зв'язку з цим пошук більш безпечного і ефективного лікування є надзвичайно актуальним завданням.

Використання у терапії вторинної дисменореї препаратів природного походження, що регулюють кровопостачання, трофіку, метаболізм і функціональний стан репродуктивної ендокринної системи, створює більш сприятливе підґрунтя для комплантності і має все більше поширення. Перевагою таких препаратів є низька токсичність і можливість тривалого застосування без ризику розвитку серйозних побічних реакцій.

Позитивні зміни у гормональному статусі і добрий клінічний ефект під час використання препаратів природного походження у пациенток з вторинною дисменореєю, асоційованою з аденоміозом, підтверджують доцільність його використання у патогенетичному лікуванні зазначеної патології.

Ключові слова: вторинна дисменорея, ендометріоз, аденоміоз, нестероїдні протизапальні засоби, побічні реакції, комбіновані оральні контрацептиви, багатоконпонентний рослинний негормональний препарат.



Рис. 2. Удельный вес пациенток с различной эффективностью фитопрепарата при оценке интенсивности менструальной боли по VAS на протяжении 3 мес, %

ВЫВОДЫ

Положительные изменения в гормональном статусе и хороший клинический эффект при использовании многокомпонентного фитопрепарата у пациенток с вторичной дисменореей (ВД), ассоциированной с аденомиозом, подтверждают целесообразность его использования в патогенетическом лечении указанной патологии.

Хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов при использовании фитопрепарата позволяют считать выбранный режим лечения безопасным и оптимальным при легкой и средней степени тяжести ВД.

Alternative to hormonal and nonsteroid anti-inflammatory means in the treatment of secondary dysmenorrhea defined by adenomyosis
V. V. Kaminskiy, E. V. Prokopovych

Secondary dysmenorrhea or painful menstruation are observed in almost half of young women and significantly affect the quality of life, primarily in the emotional, psychic and communication spheres, and also often cause the loss of temporary work capacity.

Secondary (organic) dysmenorrhea is caused by various pathological diseases in the pelvic organs (uterine leiomyoma, ovarian tumors, pelvic inflammatory processes, malformation of the genital organs, adhesive process in the small pelvis, etc.) and in particular adenomyosis (internal endometriosis). This disease leads to disruption of reproductive function and disability, causes feelings of inferiority, causing physical and moral harm to women aged 20–40 years. According to different data, the incidence of endometriosis in populations varies from 7 to 65%.

In a significant number of cases, conservative (hormonal) therapy of endometriosis does not reach its goal and has many negative effects on the woman's body. In this regard, the search for safer and more effective treatment is an extremely urgent task.

The use of drugs of natural origin regulating the blood supply, tropism, metabolism and functional state of the reproductive endocrine system in the treatment of secondary dysmenorrhea finds a more favorable ground for compliance and is increasingly prevalent. The advantage of such drugs is low toxicity and the possibility of prolonged use without the risk of serious adverse reactions.

Positive changes in the hormonal status and a good clinical effect with the use of drugs of natural origin in patients with secondary dysmenorrhea associated with adenomyosis, confirm the advisability of its use in the pathogenetic treatment of this pathology.

Key words: secondary dysmenorrhea, endometriosis, adenomyosis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, adverse reactions, combined oral contraceptives, multi-component non-hormonal drug.

Сведения об авторах

Каминский Вячеслав Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16

Прокопович Евгений Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, КУ «Новомосковская центральная городская больница» Днепропетровского областного совета», 51200, Днепропетровская область, г. Новомосковск, ул. Сучкова, 40; тел.: (05693) 7-14-65. E-mail: pro.eugeny@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баскаков В.П. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.В. Кира. – СПб., 2002. – 452 с.
2. Mitchell L.A. Endometriosis: Symptoms, Diagnosis & Treatments / L.A. Mitchell N. Y., Nova Science Publishers Inc – 2010. – 272 p.
3. Запорожан В.М., Венцківський Б.М., Іванюта Л.Х. та ін. Генітальний ендометріоз у жінок репродуктивного віку (діагностика та лікування) / Методичні рекомендації. – К., 2005. – 34 с.
4. Делигеороглу Э., Арвантинос Д.И. Некоторые подходы к изучению и лечению дисменореи // Вестн. Рос. ассоциации акуш. и гин. – 1996. – № 4. – С. 50–52.
5. Rizner T.L., Estrogen metabolism and action in endometriosis / T.L. Rizner // Mol Cell Endocrinol. – 2009. – Vol. 307 (1–2). – P. 8–18.
6. Мовтаева Х.Р. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометриоза: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.15 / Мовтаева Х.Р. – М., 2010. – 126 с.
7. Межевитинова Е.А. Дисменорея: эффективность применения диклофенака калия // Гинекология. – 2000. – Т. 2.
8. Прилепская В.М., Межевитинова Е.А. Дисменорея // Акуш. и гин. – 2000. – № 6.
9. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: МИА, 2002. – № 3.
10. Сметник В.П., Тумилович Л.Х. Неоперативная гинекология. – М.: МИА, 2001. – С. 227–238.
11. Laufer M.R., Goldstein D.P. Pelvic pain, dysmenorrhea and premenstrual syndrome. // In: Pediatric and Adolescent Gynecology. Fourth edition. Boston, Little, Brown. – 1998. – P. 363–410.

Статья поступила в редакцию 11.05.2018

Проліферативні процеси ендометрія у жінок у постменопаузі: оптимізація діагностики, лікування та реабілітації

О.Ю. Мініна

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

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування проліферативних процесів ендометрія у жінок постменопаузального віку на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

Матеріали та методи. Було обстежено 213 пацієнок у постменопаузальний період з наявністю проліферативних процесів ендометрія. Усім пацієнткам проводили загальноклінічне (клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, гемостазіограма), лабораторне (дослідження рівня рецепторів до статевих гормонів) та інструментальне обстеження.

Результати. Дані, отримані під час виконання ехографії, яку проводили всім пацієнткам після абляції ендометрія, підтвердили високу безпеку такого щадного методу малоінвазивної хірургії, як електрохірургічна абляція. За даними ультразвукового дослідження органів малого таза у перші дві доби після операції відзначено відсутність будь-яких ускладнень, під час контрольних ультразвукових обстежень статевих органів у більш віддалені терміни в обстежених виявлена наявність збережених вогнищ проліферації ендометрія, які мали доброякісний характер. Це підтверджує високу ефективність, малу травматичність і хорошу переносимість абляції і гістерорезектоскопії. Дані методи хірургічних втручань є гідною альтернативою традиційним методам лікування пацієнок старшої вікової групи з доброякісною патологією матки, особливо обтяженою супутньою соматичною патологією, за наявності протипоказань до оперативного лікування і гормонотерапії.

Заключення. Використання удосконаленого алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів дозволяє підвищити ефективність лікування та профілакувати розвиток рецидивів.

Ключові слова: проліферативні процеси ендометрія, постменопауза, діагностика, лікування, реабілітація.

Серед основної патології репродуктивної системи у старшій віковій період чільне місце посідають проліферативні процеси ендометрія [1, 2]. Часто при захворюваннях матки жінки старшої вікової групи не отримують належного об'єму діагностичних і лікувальних заходів або отримують неналежне лікування через невідповідне дотримання консервативної тактики терапії, що не відповідає принципам онкопрофілактики [3, 4].

Сучасний перелік лікувальних засобів при проліферативних процесах тіла матки включає механічне видалення патологічного ендометрія, його абляцію, гормонотерапію, гістеректомію лапароскопічним, вагінальним та абдомінальним методами [5, 6]. Вибір методу лікування та його застосування також залежить від супутньої соматичної патології, а особливо складності виникають під час лікування жінок старшої вікової групи через високий рівень ускладнень у разі оперативного втручання та анестезії [7].

Незважаючи на велике число наукових публікацій щодо проблем проліферативних процесів ендометрія, наукові до-

слідження, що стосуються жінок старшої вікової групи, практично відсутні, а наявні поодинокі публікації мають фрагментарний характер. Усе викладене вище свідчить про актуальність даного наукового питання.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування проліферативних процесів ендометрія у жінок постменопаузального віку на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було обстежено 213 пацієнок у постменопаузальний період з наявністю проліферативних процесів ендометрія (ППЕ).

Усіх обстежених було розподілено на три групи:

- в основну групу було включено 118 пацієнок від 60 до 82 років – 1-а група;
- до групи порівняння увійшли 95 жінок від 46 до 59 років – 2-а група;
- у контрольну групу увійшли 30 жінок без гінекологічної патології, зіставні за віком і супутньою соматичною патологією, які знаходяться у постменопаузальному періоді.

Під час формування груп пацієнок було використано наступні критерії виключення:

- жінки, що ще менструують;
- жінки, у яких діагностована наявність атипії.

Окрім проведеного аналізу ефективності різних методів діагностики і лікування пацієнок основної групи і групи порівняння з метою визначення рівнів експресії мембранних і ядерних рецепторів стероїдних гормонів, було обстежено 90 пацієнок у період постменопаузи, яких було розподілено на дві групи з урахуванням віку, наявності або відсутності генітальної патології. До 3-ї групи увійшли 60 жінок з ППЕ, вік яких варіював від 46 до 82 років; до контрольної групи (4-а група) увійшли 30 жінок, зіставних за віком, без гінекологічної патології.

Усім пацієнткам обох груп під час госпіталізації до клініки проводили загальноклінічне (клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, гемостазіограма), лабораторне та інструментальне обстеження.

Гістероскопію і роздільне діагностичне вишкрібання слизової оболонки матки здійснювали жорстким гістероскопом фірми «Karl Storz» (Німеччина) з подальшим патоморфологічним дослідженням отриманого зскрібка за загальноприйнятою методикою [5].

Провідними методами лікування проліферативних процесів ендометрія були наступні:

- гістерорезектоскопія;
- електрохірургічна абляція ендометрія.

Так, в основній групі 80 пацієнткам було проведено гістерорезектоскопію та 38 пацієнткам – електрохірургічну абляцію ендометрія (відповідно 67,8% та 32,2%). У групі порівняння було виконано 69 гістерорезектоскопій та 26 абляцій ендометрія (відповідно 72,6% та 27,4%).

Тривалість менопаузи у пацієнок основної групи і групи порівняння

Тривалість менопаузи, роки	Група обстежених пацієнок				Усього, n=213	
	Основна, n=118		Порівняння, n=95			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
2–5	3	2,5	34	35,7*	37	17,4
6–9	12	10,2	31	32,6*	43	20,2
10–13	18	15,3	19	20,0	37	17,4
14–17	19*	16,1	9	9,5*	28	13,1
18–21	24*	20,3	2	2,1*	26	12,2
22–25	29	24,6	-	-	29	13,6
26 і більше	13	11,0	-	-	13	6,1

Примітка. * – Відмінності достовірні (p<0,05) порівняно з основною групою.

Таблиця 2

Показання для госпіталізації пацієнок основної групи і групи порівняння

Об'єктивні дані та скарги	Група обстежених пацієнок				Усього, n=213	
	Основна, n=118		Порівняння, n=95			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Проліферативні процеси ендометрія	118	100	95	100	213	100
Рецидив патології ендометрія	12	10,2	8	8,4	20	9,4
Патологія ендометрія у поєднанні з утвореннями яєчників	18	15,6	13	13,7	31	14,6
Кров'яні виділення зі статевих шляхів	37	31,3	23	24,2*	60	28,2
Біль різного характеру	3	2,5	5	5,3*	8	3,8

Примітка. * – Відмінності достовірні (p<0,05) порівняно з основною групою.

Після проведення оперативного втручання пацієнткам обох груп було призначено наступне відновлювальне лікування:

- комплексний естрогенний препарат, який містить рослинні компоненти, вітаміни та органічні сполуки, у загальноприйнятій дозі протягом 3 міс;
- препарат кальцію холекальциферолу у загальноприйнятій дозі протягом 3 міс;
- комплексний вітамінний препарат спрямованої дії для постменопаузального періоду у загальноприйнятій дозі протягом 3 міс.

Щодо необхідності повторного курсу відновлювального лікування – вирішували індивідуально під контролем клініко-лабораторних показників.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Тривалість постменопаузального періоду в обстежуваних основної групи становила від 3 до 39 років, у середньому 19,3±0,8 року; у групі порівняння – від 2 до 10 років, у середньому 4,4±0,3 року.

Розподіл обстежених хворих залежно від тривалості постменопаузального періоду представлений у табл. 1.

Як видно з даних, представлених у табл. 1, у 3 пацієнок основної групи тривалість постменопаузального періоду варіювала від 2 до 5 років. Такий нетривалий постменопаузальний період визначався пізнім настанням менопаузи – 57,0±0,3 року. Найбільша тривалість постменопаузального періоду – більше 26 років – відзначена у пацієнок в основній групі – 13 (11,0%).

Показаннями до госпіталізації були:

- патологія ендометрія у пацієнок основної групи і групи порівняння, виявлена при УЗД органів малого таза, – 70 (59,3%) і 67 (70,5%) жінок відповідно;
- наявність кров'яних виділень зі статевих шляхів у постменопаузальний період – 24 (20,3%) і 16 (16,8%) жінок відповідно;

– біль різного характеру – у 13 (11,0%) пацієнок основної групи і в 11 (11,6%) жінок групи порівняння.

Більшість обстежених хворих – 156 (73,2%) – були госпіталізовані у стаціонар з патологією ендометрія, виявленою за результатами УЗД. Останні пацієнтки пред'являли ті або інші скарги – 57 (26,8%).

Підстави для госпіталізації пацієнок основної групи і групи порівняння представлені у табл. 2.

Як видно з табл. 2, патологію ендометрія у пацієнок 2-ї групи діагностували в 1,1 разу частіше порівняно із обстеженими основної групи. Рецидив патології ендометрія за даними УЗД у пацієнок основної групи і групи порівняння діагностували з однаковою частотою: 10,2% і 8,4% відповідно.

Важливо відзначити, що поєднання патології ендометрія з утвореннями яєчників виявляли з приблизно однаковою частотою як в основній групі – 18 (15,6%) випадків, так і в групі порівняння – 13 (13,6%).

Результати проведених досліджень свідчать, що у структурі проліферативних процесів ендометрія у жінок постменопаузального віку переважали поліпи ендометрія (79,4%) порівняно з атрофією (10,8%) та гіперплазією ендометрія (9,8%). При цьому фіброзні поліпи діагностували у 45,1%, залозисто-фіброзні – у 34,3% випадків відповідно. Залежно

від віку пацієнток та тривалості періоду постменопаузи достовірних відмінностей не спостерігали ($p > 0,05$).

Частота поєднаної генітальної патології у жінок у постменопаузальний період з проліферативними процесами ендометрія становить 91,5%. У структурі гінекологічної захворюваності переважають хронічний ендометрит (24,4%), новоутворення яєчників (16,0%), міома матки (14,1%), аденоміоз (12,8%) та патологія шийки матки (9,4%). У порівняльному аспекті у жінок віком від 46 до 59 років частіше діагностували патологічні зміни шийки матки (11,6% проти 7,6%) та запальні захворювання придатків матки (10,5% порівняно з 6,8% у жінок віком понад 60 років).

У жінок постменопаузального віку з проліферативними процесами ендометрія частота супутньої екстрагенітальної патології становить 100,0%. У її структурі частіше фіксували захворювання серцево-судинної системи (34,7%); варикозну хворобу (29,6%); надмірну масу тіла (22,1%) та патологію травного тракту (20,7%). У порівняльному аспекті у жінок віком понад 60 років частіше виявляли варикозну хворобу (35,6% проти 22,1% у жінок віком від 46 до 59 років).

Серед різних варіантів попередніх оперативних втручань у жінок постменопаузального віку з проліферативними процесами ендометрія слід виділити високу частоту операцій на придатках матки – 38,6% та безпосередньо на матці (кесарів розтин та міомектомія) – 20,9%. Серед оперативних втручань екстрагенітальної локалізації можна виділити певний рівень апенд- та холецистектомій (по 12,8%). Достовірної різниці у частоті перенесених операцій залежно від віку та тривалості постменопаузи не встановлено ($p > 0,05$).

Розвиток поліпів ендометрія у пацієнток віком понад 60 років супроводжується зміною параметрів стероїдної ре-

цепції у моноклеарній фракції клітин крові. Ці зміни стосуються виключно альтернативного типу стероїдних рецепторів, що належать до суперсімейства рецепторів, які 7 разів пронизують мембрану і асоційовані з білком: mER і Pr-7.

Розвиток проліферативних процесів ендометрія у пацієнток у період постменопаузи супроводжується зміною експресії рецепторів статевих стероїдів у моноклеарній фракції клітин крові. При цьому спостерігаються незалежно від віку пацієнток різноспрямовані зміни рецепції стероїдів – зниження рівня естрогену (mER і Egr) при підвищенні експресії рецепторів прогестерону (PR-у).

Використання удосконаленого алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів дозволяє підвищити ефективність лікування та профілакувати розвиток рецидивів.

ВИСНОВКИ

Дані, отримані під час виконання ехографії, яку проводили всім обстеженим після абляції ендометрія, підтвердили високу безпеку такого щадного методу малоінвазивної хірургії, як електрохірургічна абляція. За даними УЗД органів малого таза у перші дві доби після операції відзначали відсутність будь-яких ускладнень; під час контрольних ультразвукових обстежень статевих органів протягом 6 років у хворих виявлена наявність збережених вогнищ проліферації ендометрія, що мали доброякісний характер. Це підтверджує високу ефективність, малу травматичність і хорошу переносимість абляції та гістерорезектоскопії.

Дані методи хірургічних втручань є гідною альтернативою традиційним методам лікування пацієнток старшої вікової групи з доброякісною патологією матки, особливо обтяженою супутньою соматичною патологією, за наявності протипоказань до оперативного лікування і гормонотерапії.

Пролиферативные процессы эндометрия у женщин в постменопаузе: оптимизация диагностики, лечения и реабилитации О.Ю. Минина

Цель исследования: повышение эффективности диагностики и лечения пролиферативных процессов эндометрия у женщин постменопаузального возраста на основе усовершенствования и внедрения алгоритма диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

Материалы и методы. Было обследовано 213 пациенток в постменопаузальный период с наличием пролиферативных процессов эндометрия. Всем пациенткам проводили общеклиническое (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, гемостазиограмма), лабораторное (исследование уровня рецепторов к половым гормонам) и инструментальное обследование.

Результаты. Данные, полученные при выполнении эхографии всем пациенткам после абляции эндометрия, подтвердили высокую безопасность такого щадящего метода малоинвазивной хирургии. По данным ультразвукового исследования органов малого таза в первые двое суток после операции отмечено отсутствие каких-либо осложнений; при контрольных ультразвуковых обследованиях половых органов в более отдаленные сроки у обследованных выявлено наличие сохраненных очагов пролиферации эндометрия, которые имели доброкачественный характер. Это подтверждает высокую эффективность, малую травматичность и хорошую переносимость абляции и гистерорезектоскопии. Данные методы хирургических вмешательств являются альтернативой традиционным методам лечения пациенток старшей возрастной группы с доброкачественной патологией матки, особенно отягощенной сопутствующей соматической патологией, при наличии противопоказаний к оперативному лечению и гормонотерапии.

Заключение. Использование усовершенствованного алгоритма диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий позволяет повысить эффективность лечения и профилактировать развитие рецидивов.

Ключевые слова: пролиферативные процессы эндометрия, постменопауза, диагностика, лечение, реабилитация.

Proliferative processes an endometrium at women in postmenopause: optimization of diagnostics, treatment and rehabilitation O.Yu. Minina

The objective: to increase efficiency of diagnostics and treatment of proliferative processes an endometrium at women of post-menopausal age on the basis of improvement and introduction of algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitational actions.

Materials and methods. We surveyed 213 patients of the postmenopausal period with existence of proliferative processes an endometrium. To all patients carried out all-clinical (the clinical analysis of blood, the biochemical analysis of blood, hemostasiogram), laboratory (research of level of receptors to sexual hormones) and tool inspection.

Results. The data received at performance of echography by all observed after ablation an endometrium, confirmed high safety of such sparing method of low-invasive surgery. According to ultrasonic research of organs small to basin in the first two days after operation testified to lack of any complications, at control ultrasonic inspections of organs of genitalias in more remote terms taped existence at the kept centers surveyed existence an endometrium which had good-quality character. It confirms high efficiency, small injury and a good acceptability of ablyation and a hysterorectoscopy. Dany methods of surgical interventions are alternative to traditional methods of treatment of patients of the senior age group with proliferative processes an endometrium, especially in cases burdened by accompanying somatic pathology and in the presence to expeditious abdominal operative treatment and hormonotherapy.

Conclusion. Use of advanced algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitational actions allows to increase efficiency of treatment and prophylaxis development of recurrence.

Key words: proliferative processes an endometrium, postmenopause, diagnostics, treatment, rehabilitation.

Сведения об авторе

Минина Ольга Юрьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамян Л.В., 2016. Эндометриозы: Руководство для врачей. М.: Медицина: 320.
2. Бохман Я.В., 2009. Руководство по онкогинекологии. СПб: Фолиант: 542.
3. Бреусенко В. Г., 2009. Значение современных методов диагностики патологии эндометрия у женщин в период постменопаузы. Российский вестник акушера-гинеколога: 2:67–72.
4. Вихляева Е.М., 2014. Руководство по эндокринной гинекологии: Руководство для врачей. М.: МИА: 768.
5. Шамрай В.А., 2016. Гістероскопічна оцінка поєднаної патології матки в постменопаузальному періоді // Здоровье женщины : 1 : 146–150.
6. Шамрай В.А., 2016. Ендоскопічна діагностика поєднаної патології матки в постменопаузальному періоді // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика : Київ : 25 : 6 : 78–82.
7. Шамрай В.А., 2016. Поєднана патологія геніталій у жінок постменопаузального періоду: діагностика і тактика хірургічного лікування // Здоровье женщины : 6 : 56–59.

Статья поступила в редакцию 13.04.2018

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.

Вплив різних варіантів оперативного лікування апоплексії яєчника на стан оваріального резерву

О.М. Іщак

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

Мета дослідження: вивчення впливу різних варіантів оперативного лікування апоплексії яєчників на стан оваріального резерву.

Матеріали та методи. Було проведено клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 65 хворих з апоплексією яєчника, яким вперше проводили лапароскопічні операції. Ці пацієнтки були включені у проспективне дослідження і розподілені на дві групи залежно від використаного під час операції методу гемостазу. До 1-ї групи увійшли 35 хворих, гемостаз яким здійснювали за допомогою біполярної коагуляції; у 2-у групу – 30 хворих, кровотеча з яєчника в яких була спинена за допомогою накладання швів.

Результати. Результати проведених досліджень свідчать, що використання гемостазу під час операцій у хворих з апоплексією яєчника, у який би спосіб його не проводили (біполярний ток або накладання швів), призводить до втрати частини оваріального резерву. До великих втрат оваріального резерву призводить використання для спинення кровотечі біполярної електрохірургії.

Заключення. Отримані результати необхідно враховувати як під час оперативного лікування жінок з апоплексією яєчника, так і у разі відновлення репродуктивної функції.

Ключові слова: апоплексія яєчника, гемостаз, оваріальний резерв.

Апоплексія яєчника (АЯ) – хвороба жінок репродуктивного віку, 75% з яких віком молодше 30 років, близько 40% підлягають операції у зв'язку з анемічною формою апоплексії яєчника (АФАЯ), а 40–62% з них оперують неодноразово у зв'язку з рецидивом захворювання [1–4]. АЯ може бути однією з причин жіночої безплідності, у лікуванні якої спостерігаються певні труднощі на сучасному етапі [5–7]. У зв'язку з цим, поза сумнівом, актуальним є вивчення стану оваріального резерву у жінок, прооперованих з приводу АЯ, причому як до, так і після операції.

Мета дослідження: вивчення впливу різних варіантів оперативного лікування АЯ на стан оваріального резерву.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було проведено клініко-лабораторне обстеження 140 жінок, з них – 65 хворих з АЯ, яким вперше проводили лапароскопічні операції. Ці пацієнтки були включені у проспективне дослідження і розподілені на дві групи залежно від використаного під час операції методу гемостазу.

До 1-ї групи увійшли 35 хворих, гемостаз яким здійснювали за допомогою біполярної коагуляції; у 2-у групу – 30 хворих, кровотеча з яєчника в яких була спинена за допомогою накладання швів. У ту або іншу групу хворих відбирали «сліпим» методом.

У дослідження включали хворих із стабільними показниками гемодинаміки перед втручанням і тривалістю госпіталізації не більше 24 год. Усі операції були виконані однією і тією самою хірургічною бригадою. Критеріями виключення з дослідження були:

- внутрішньочеревна кровотеча внаслідок розриву доброякісної пухлини або ендометріодної кісти яєчника;
- наявність в анамнезі оперативних втручань на яєчниках;
- вживання комбінованих оральних контрацептивів;
- застосування методів стимуляції супероуляції екзогенними гонадотропінами менш ніж за 3 міс до операції.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток у 1-й (30,8±3,2 року) і 2-й (31,35±2,95 року) досліджуваних групах статистично не розрізнявся ($p>0,05$).

Згідно з отриманими даними, пацієнтки усіх груп характеризувалися високою частотою перенесених інфекційних захворювань у дитячому віці (76,7–90,5%) і гострих респіраторних інфекцій та ангіні (85,7–94,3%). У структурі супутньої патології АЯ переважали захворювання травного тракту – 14,2–16,7% (виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, хронічний гастрит і хронічний некалькульозний холецистит) і соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи – 11,4–15,7%. Відмінності між групами за частотою перенесених і супутніх екстрагенітальних захворювань не були статистично значущими ($p>0,05$).

Найчастіше серед перенесеної гінекологічної патології діагностували захворювання запальної етіології. Серед них переважали інфекції, що передаються статевим шляхом (ПІСШ – 70%), гострий і підгострий неспецифічний сальпінгофорит (45%) та ерозія шийки матки (46%). Жодних інших порожнинних гінекологічних операцій у хворих 1-ї та 2-ї груп не відзначено, окрім розродження шляхом кесарева розтину, частота якого у групах статистично не відрізнялася і становила від 10,5 до 14,3% ($p>0,05$).

Переважає більшість (85,7–100%) жінок у групах до операції жили статевим життям ($p>0,05$). Більш ніж 80% жінок в обох групах перебували у шлюбі (цивільному, церковному або фактичному), і велика частина їхніх сексуальних контактів відбувалася з єдиним статевим партнером.

Частка жінок, що жили статевим життям, і на момент операції (у випадках неодноразово оперованих – останньої) тих, що планували настання вагітності в найближчі 5 років, становила у 1-ї і 2-ї групах 26,7% і 25,0% відповідно.

Аналізуючи дані анамнезу хворих з АЯ, можна зробити деякі висновки. Не було виявлено будь-яких відмінностей між групами у середньому віці жінок, частоті перенесеної і супутньої екстрагенітальної патології. Для всіх жінок була характерною наявність несприятливого преморбідного фону, особливо щодо інфекційних захворювань, перенесених у дитячому віці, гострих респіраторно-вірусних захворювань та ангіни, а також куріння. Значних відмінностей у менструальній функції між групами виявлено не було.

Для уточнення попереднього діагнозу АЯ, встановленого на підставі даних анамнезу, фізикального і бімануального досліджень, виконували ехографічне обстеження органів малого таза. У всіх хворих була виявлена вільна рідина у порожнині таза позаду матки. Кількість вільної рідини у хворих 1-ї групи коливалась від 150 до 430 мл і в середньому становила

300,64±26,87 мл, у 2-й групі – від 250 до 390 мл і в середньому становила 292,92±24,51 мл ($p>0,05$).

Для уточнення характеру вільної рідини, виявленої у черевній порожнині під час трансвагінального ультразвукового дослідження (ТВУЗД) у кількості менше 100 мл, 8 (22,8%) хворим 1-ї групи і 8 (26,6%) хворим 2-ї групи був проведений кульдоцентез. У всіх випадках у пунктаті виявлена кров.

У всіх групах апоплексія правого яєчника спостерігалася значно частіше, ніж лівого.

Остаточний діагноз у всіх хворих досліджуваних груп і групи порівняння був встановлений у ході діагностичної лапароскопії.

Показаннями до проведення діагностичної лапароскопії вважали:

- виражені клінічні ознаки внутрішньочеревної кровотечі (біль, наявність симптомів роздратування очеревини, зниження рівня гемоглобіну у крові);
- наявність вільної рідини у матково-ректальному заглибленні у кількості, що перевищує 100 мл за даними ехографії;
- наявність крові у черевній порожнині, підтверджена результатами кульдоцентезу;
- відсутність ефекту від консервативної гемостатичної терапії, що проводиться;
- необхідність диференціальної діагностики з іншими захворюваннями черевної порожнини, що виявляють за симптоматикою «гострого живота».

Усі хворі мали стабільні показники гемодинаміки до втручання, а тривалість їхньої госпіталізації не перевищувала 24 год.

Після підтвердження діагнозу АЯ всім хворим було здійснено оперативне лікування. Тривалість операції визначали як проміжок часу між початком першого розрізу шкіри черевної стінки і закінченням накладення шва на останню шкірну рану.

Під час оцінювання тривалості операції, а також тривалості етапу здійснення гемостазу, були виявлені статистично значущі відмінності між досліджуваними групами. Так, тривалість оперативного втручання у 1-й групі варіювала від 20 до 45 хв і в середньому становила 26,9±8,7 хв, тоді як у 2-й групі вона коливалась від 25 до 60 хв і в середньому була значно більшою – 39,5±9,5 хв ($p<0,05$). Слід зазначити, що середня тривалість здійснення гемостазу у 2-й групі, що становила 11,3±2,8 хв, також була більшою, ніж у 1-й групі (6,6±3,5 хв), що і вплинуло на загальну тривалість операції по групах ($p<0,05$). Об'єм операційної крововтрати становив у 1-й групі від 150 до 1800 мл (у середньому 498,4±150,8 мл) і від 100 до 1900 мл – у 2-й групі (у середньому 415,3±134,0 мл). Відмінності у середньому об'ємі крововтрати не мали ні клінічного, ні статистичного значення ($p>0,05$).

Усі операції виконані повністю лапароскопічним доступом, не було жодного переходу до лапаротомії. Інтраопераційних ускладнень не виявлено. Дренування черевної порожнини було здійснене лише 2 (3,1%) хворим.

У 13 (37,1%) хворих 1-ї групи і 11 (36,7%) – 2-ї групи спинення кровотечі з яєчника поєднували з іншими втручаннями ($p>0,05$). Найчастішою поєднаною операцією було розділення спайок у порожнині малого таза, яке було виконано 8 (23%) хворим 1-ї групи і 6 (20%) хворим 2-ї групи ($p>0,05$). Трьом (8,6%) хворим 1-ї групи і 4 (13,3%) хворим 2-ї групи виконана коагуляція вогнищ ендометріозу ($p>0,05$). Двом хворим 1-ї групи було проведено видалення дрібних (до 2 см у діаметрі) субсерозних міоматозних вузлів на ніжці.

Рівні антимюллерова гормону (АМГ) досліджували до операції, а також у 1, 3-у і 6-у менструальних циклах після втручання. Статистично значущих відмінностей середніх рів-

нів АМГ у передопераційний період у 1-й і 2-й досліджуваних групах і групі порівняння не виявлено ($p>0,05$). Передопераційний рівень АМГ у 1-й групі становив 2,81–4,9 і в середньому – 3,79±0,67 нг/мл, у 2-й групі – 2,58–6,0 і в середньому – 3,94±0,7 нг/мл. У всіх групах рівень АМГ був оцінений як високий.

Середні рівні АМГ, визначені у 1, 3-у і 6-у менструальних циклах після операції, були нижчі за передопераційні в обох досліджуваних групах.

Середній рівень АМГ у 1-у циклі після операції був статистично значущо нижче у 1-й групі (1,6–3,96 і в середньому – 2,85±0,65 нг/мл), ніж у 2-й групі (2,51–4,13 і в середньому – 3,38±0,55 нг/мл).

Надалі відзначено значне зниження рівня АМГ у 1-й групі протягом шести менструальних циклів до 56,2% від його передопераційного рівня ($p<0,05$). Так, рівень АМГ у 1-й групі у 3-у циклі становив 1,37–3,4 і в середньому – 2,33±0,63 нг/мл, а у 6-у циклі – 1,0–3,35 і в середньому – 2,13±0,68 нг/мл ($p<0,05$).

У 2-й групі середні рівні АМГ були статистично значущо нижче (2,51–4,13 і в середньому – 3,38±0,55 нг/мл) у 1-у циклі після операції; 2,13–3,75 і в середньому – 2,96±0,52 нг/мл у 3-у циклі; 1,8–3,7 і в середньому – 2,6±0,57 нг/мл у 6-у циклі, проте перевищували відповідні показники у 1-й групі ($p<0,05$). Тенденція до значного зниження рівня АМГ, починаючи з 3-го менструального циклу після операції, у 2-й групі відсутня. До 6-го циклу доля втрат середнього рівня АМГ становила у цій групі 34%.

Дані про втрату оваріального резерву, отримані у процесі дослідження АМГ, повністю підтвердилися і при дослідженні числа антральних фолікулів (ЧАФ). Найменшим цей показник був у 1-й групі: 3–7, у середньому – 5,3±1,1 у 1-у циклі; 2–7, у середньому – 4,6±1,1 у 3-у циклі; 2–7, у середньому – 4,3±1,1 у 6-у циклі ($p<0,05$). ЧАФ знизилася у 1-й групі протягом шести циклів на 19%. У 2-й групі ЧАФ було значно нижче (3–9, у середньому – 6,4±1,3 у 1-у циклі; 2–8, у середньому – 6,2±1,4 у 3-у циклі; 2–8, у середньому – 5,5±1,3 у 6-у циклі), ніж у групі порівняння ($p<0,05$). У 2-й групі зменшення ЧАФ до 6-го циклу порівняно з передопераційним становило 14%.

Слід зазначити, що, незважаючи на значні втрати оваріального резерву, визначений у 6-у менструальному циклі рівень АМГ у 1-й групі відповідав середньому рівню, а у 2-й групі – високому. ЧАФ у 6-у менструальному циклі у 1-й групі було низьким, а у 2-й групі відповідало середнім показникам.

Аналіз даних, отриманих під час дослідження оваріального резерву в оперованих хворих, дозволяє зробити деякі висновки. Виконання гемостазу під час операцій у хворих з АЯ, у який би спосіб його не здійснювали (біполярний струм або накладення швів), призводить до втрати частини оваріального резерву. До великих втрат оваріального резерву призводить використання для спинення кровотечі біполярної електрохірургії.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що виконання гемостазу під час операцій у хворих з апоплексією яєчника, у який би спосіб його не здійснювали (біполярний струм або накладення швів), призводить до втрати частини оваріального резерву. До великих втрат оваріального резерву призводить використання для спинення кровотечі біполярної електрохірургії. Отримані результати необхідно враховувати як під час оперативного лікування жінок репродуктивного віку з апоплексією яєчника, так і під час відновлення репродуктивної функції, у тому числі і з використанням допоміжних репродуктивних технологій.

Влияние различных вариантов оперативного лечения апоплексии яичника на состояние овариального резерва
О.Н. Ищак

Influence of various options of expeditious treatment of apoplexy of ovary on condition of ovariale reserve
O.M. Ishchak

Цель исследования: изучение влияния различных вариантов оперативного лечения апоплексии яичников на состояние овариального резерва.

The objective: to study influence of various options of expeditious treatment of apoplexy of ovaries on a condition of ovariale reserve.

Материалы и методы. Было проведено клинично-лабораторное и инструментальное обследование 65 больных с апоплексией яичника, которых первый раз оперировали лапароскопическим доступом. Эти пациентки были включены в проспективное исследование и разделены на две группы в зависимости от использованного во время операции гемостаза. В 1-ю группу вошли 35 больных, гемостаз которым осуществляли с помощью биполярной коагуляции; во 2-ю группу – 30 больных, кровотечение из яичника у которых было остановлено с помощью наложения швов.

Materials and methods. Clinical-laboratory and tool examination of 65 patients with an apoplexy of an ovary whom the first time operated with laparoscopic access was conducted. These patients were included in prospective research and divided into two groups depending on the hemostasis used during operation. 1 group included 35 patients, hemostasis with which carried out by means of bipolar coagulation, into the 2nd group – 30 patients, bleeding from ovary was stopped by means of suture.

Результаты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что выполнение гемостаза при операциях у больных с апоплексией яичника, каким бы способом его не осуществляли (биполярный ток или наложение швов), приводит к потере части овариального резерва. К большим потерям овариального резерва приводит использование для остановки кровотечения биполярной электрохирургии.

Results. Results of the conducted researches testify, that hemostasis exercise at operations at patients with it was carried out by an apoplexy of the ovary, whatever way (bipolar current or suture), leads to loss of part of an ovariale reserve. To larger losses of ovariale reserve leads use for a stopping of bleeding of bipolar electrocoagulation.

Заключение. Полученные результаты необходимо учитывать как при оперативном лечении женщин с апоплексией яичника, так и при восстановлении репродуктивной функции.

Conclusion. The received results need to be considered as at expeditious treatment of women with an ovary apoplexy, and at restoration of genesial function.

Ключевые слова: апоплексия яичника, гемостаз, овариальный резерв.

Key words: ovary apoplexy, hemostasis, ovariale reserve.

Сведения об авторе

Ищак Олег Николаевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балакшина Н.Г., 2017. Факторы риска апоплексии яичника // Сибирский медицинский журнал: 4: 22: 45–48.
2. Кириллов А.В., 2016. Клинично-морфологические особенности различных форм апоплексии яичника // Бюллетень сибирской медицины: 1: 7: 76–79.
3. Кох Л.И., 2016. Особенности эхографической картины с цветной доплерометрией после перенесенной апоплексии яичника // Материалы XII Российской научно-практической конференции «Нерешенные и дискуссионные вопросы в акушерстве и гинекологии»: Медицина в Кузбассе, г. Кемерово: 4: 47–49.
4. Содномова Н.В., 2015. Морфологические аспекты различных форм апоплексии яичников // Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии»: Красноярск: 55–58.
5. Pontiroli A.E., Ruga S., 2014. Invecchia mentoe controllo gipofisario della funzione gonadica // G. Gerontol.:41: 8: 293–298.
6. Purdy R.H., Grant K.A., 2011. Behavioral effect of neuroactive steroids related to alcohol deperedence and witholrawal // The Brain: source and target for sex steroid hormones: New York – London: 103–112.
7. Shien S.M., Shen M.D.M., Fuh M., 2016. Plasma lipid and lipoprotein concentration in chines maize with coronary arty disease after apoplexia // Atherosderosis: 67: 49–55.

Статья поступила в редакцию 12.04.2018

Прогнозування виникнення клімактеричного синдрому тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом у період менопаузи

Н.Ф. Захаренко¹, Т.Ф. Татарчук¹, Н.В. Коваленко², І.М. Ретунська¹

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

²Київська міська лікарня № 9

З кожним роком збільшується чисельність жінок, що вступають у період клімактерію, який нерідко ускладнюється розвитком клімактеричного синдрому (КС). Частота даної патології, за даними різних авторів, варіює від 40 до 75%. Проблема КС є надзвичайно актуальною для пацієнок з ендометріозом, кількість яких становить близько 50% від популяції жінок у перименопаузі. Клімактеричні розлади призводять до тимчасової, а іноді й до стійкої втрати працездатності, погіршуючи якість життя жінок у віці їхньої вираженої соціальної та професійної активності.

Ураховуючи наведене вище, особливої актуальності набуває своєчасне формування груп високого ризику розвитку КС та створення прогностичних моделей, що дозволить вчасно визначити ймовірність виникнення тяжких форм КС у кожної окремої жінки, призначити диференційовану профілактику та адекватну терапію для забезпечення зменшення кількості постменопаузальних ускладнень.

Мета дослідження: визначення групи високого ризику виникнення КС тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом.

Матеріали та методи. За спеціально розробленою анкету було обстежено 128 жінок віком від 39 до 55 років, з них 72 пацієнтки з ендометріозом та КС тяжкого ступеня та 56 жінок лише з проявами ендометріозу.

З метою перевірки надійності розробленої математичної моделі прогнозування тяжкого перебігу КС у жінок з ендометріозом було обстежено ще 94 жінки, з яких у 52 діагностовано КС на тлі ендометріозу та у 42 – лише ендометріоз.

Як модель використано метод покрокового дискримінантного аналізу.

Для підтвердження чутливості розробленої прогностичної математичної моделі розраховували відносний ризик (ВР) розвитку КС тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом у період перименопаузи.

Визначено величини двох дискримінантних функцій (f_1 і f_2), перша з яких виявляла ймовірність настання КС тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом, а друга – заперечувала подібну можливість.

Отримані цифрові дані статистично опрацьовано з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою програми Excel Microsoft Office 2010 із застосуванням для абсолютних чисел критерію Стьюдента, для відносних – методу кутового перетворення Фішера. Різницю між величинами, що порівнювали, вважали вірогідною при $p < 0,05$, що відповідало вірогідності 95%.

Результати. У результаті оброблення даних визначено 9 головних факторів, що найбільш впливали на ризик розвитку тяжких форм КС у жінок з ендометріозом: стресові ситуації в анамнезі, наявність шкідливих чинників виробництва, вживання алкоголю, паління, тип акцентуації особистості, екологічність умов проживання, наявність тривожності, екстрагенітальні захворювання та хірургічне лікування ендометріозу в анамнезі. Під час аналізу частоти КС з тяжким ступенем перебігу у даної групи пацієнок була підтверджена чутливість мате-

матичної моделі – 90,38%: із 52 пацієнок з КС тяжкого ступеня на тлі ендометріозу у 47 виникнення його можна було очікувати з високим або середнім ступенем імовірності (ВР 6,5; ДІ: 2,32–9,98). Це підтверджує високу прогностичну точність даної математичної моделі.

Збіг реальних результатів з теоретично очікуваними у групі високого ризику зафіксовано у 93,11%, середнього – у 76,92%, а в групі жінок з низькою імовірністю виникнення даної патології (розвиток КС тяжкого ступеня не було прогнозовано) – у 87,18% випадків.

Заключення. Ураховуючи отримані дані, можна стверджувати, що розроблений алгоритм і математична модель прогнозування є високочутливими, і їхнє використання допоможе завчасно виділити групи жінок з високим ризиком розвитку КС тяжкого ступеня на тлі ендометріозу, що надасть можливість у подальшому заздалегідь провести профілактичні заходи з метою запобігання розвитку даної патології.

Ключові слова: клімактеричний синдром, ендометріоз, прогнозування ступеня ризику, дискримінантний аналіз.

Медико-соціальне значення захворювань клімактеричного періоду зростає у сучасному суспільстві внаслідок збільшення тривалості життя, значної соціальної ролі та професійної активності жінки.

З кожним роком збільшується чисельність жінок, що вступають у період клімактерію, який часто ускладнюється розвитком клімактеричного синдрому (КС) [4, 14]. Частота цієї патології, за даними різних авторів, варіює від 40 до 75% [2, 4, 5, 8]. Разом з цим спостерігається тенденція до збільшення відсотку жінок з ендометріозом, питома вага яких серед пацієнок перименопаузального віку становить близько 50% [1, 4, 10, 15]. Менопауза у таких пацієнок настає раніше, ніж у популяції, часто у 36–38 років, що пов'язано зі зниженням оваріального резерву внаслідок частих оперативних втручань на репродуктивних органах [1, 4, 11, 13]. Клімактеричні розлади призводять до тимчасової, а іноді й до стійкої втрати працездатності, погіршуючи якість життя жінок у віці їхньої вираженої соціальної та професійної активності [9, 10].

На сьогодні питання щодо тактики ведення даної категорії пацієнок залишається відкритим [10]. Перспективним направленням у вирішенні даного завдання на сучасному рівні є визначення індивідуальних особливостей прогнозування перебігу КС у пацієнок з ендометріозом. Своєчасне формування груп високого ризику та створення прогностичних моделей дозволить вчасно визначити ймовірність виникнення КС тяжкого ступеня у кожної окремої жінки, застосувати диференційовану профілактику та призначити адекватну терапію, що відповідно забезпечить зменшення числа постменопаузальних ускладнень.

Мета дослідження: визначення групи ризику щодо виникнення КС тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом і своєчасне проведення профілактичних заходів; розроблення алгоритму та створення математичної моделі прогнозування даної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За спеціально розробленою анкетною для прогнозування КС тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом було обстежено 128 жінок віком від 39 до 55 років (ретроспективна група дослідження) – з них 72 пацієнтки з ендометріозом та КС тяжкого ступеня та 56 жінок лише з проявами ендометріозу.

Як модель використано метод покрового дискримінантного аналізу, який дозволяє виявити вірогідність різниці між групами порівняння за величиною F статистики Фішера [3, 6, 7, 12]. Саме використання багатфакторного покрового дискримінантного аналізу з урахуванням низки соціально-економічних та медико-біологічних факторів дозволяє визначити групи ризику жінок з ендометріозом щодо виникнення КС тяжкого ступеня та провести вчасно профілактику і призначення індивідуальних схем лікування. Це відповідно забезпечить зменшення кількості жінок з даною патологією у період їхньої найбільшої соціальної активності. Застосування математичної моделі дає можливість не тільки прогнозувати виникнення цієї патології, але й ймовірний ступінь перебігу КС.

Визначали величини двох дискримінантних функцій (f1 і f2), перша з яких виявляла ймовірність виникнення КС тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом, а друга – заперечувала подібну можливість. Тому при f1 > f2 прогнозували з різним ступенем ймовірності виникнення даної патології, при f2 > f1 – відкидали подібну можливість. Рівень вірогідності (F1) параметра, що прогнозувався, обчислювали за формулою:

$$F1 = \frac{1}{eK1 + eK2}$$

Величини eK1 та eK2 визначали за допомогою показників функції e-x, які знаходили за таблицями А.К. Митропольско-го, де K1 – різниця між меншою і більшою величинами дискримінантних функцій, K2 = 0.

За величиною F1 розраховували ступінь імовірності прогнозу: при F1 > 0,75 імовірність вважали високою, при F1 = 0,6–0,75 – середньою, а при F1 < 0,6 – низькою.

Для підтвердження чутливості розробленої прогностичної математичної моделі розраховували відносний ризик (ВР) розвитку КС тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом у період менопаузи. ВР є показником відношення частоти виникнення даної патології за урахування визначених факторів ризику та свідчить, як ці фактори впливають на розвиток даної патології та 95% довірчий інтервал (ДІ), у межі якого з 95% ймовірністю потрапляє істинне значення ВР [6, 12].

Отримані цифрові дані статистично опрацьовували з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою програми Excel Microsoft Office 2010 із застосуванням для абсолютних чисел критерію Стюдента, для відносних – методу кутового перетворення Фішера [3, 6, 7]. Різницю між величинами, що порівнювали, вважали вірогідною при p < 0,05, що відповідало вірогідності 95%.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті оброблення даних шляхом покрового дискримінантного аналізу для прогнозування ймовірності виникнення КС тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом

визначено 9 головних факторів, що найбільше впливали на ризик розвитку даної патології та мали наступний вигляд:

- X₁ – стресові ситуації в анамнезі;
- X₂ – наявність шкідливих чинників виробництва;
- X₃ – споживання алкоголю;
- X₄ – паління;
- X₅ – екстрагенітальні захворювання;
- X₆ – тип акцентуації особистості;
- X₇ – екологічні умови проживання;
- X₈ – наявність тривожності;
- X₉ – хірургічне лікування ендометріозу в анамнезі.

Отримані дискримінантні функції прогнозування ймовірності виникнення тяжкого перебігу КС на тлі ендометріозу мали наступний вигляд:

$$f_1 = -9,5 + 3,3 X_1 + 2,9 X_2 + 2,4 X_3 - 0,9 X_4 + 2,5 X_5 + 4,7 X_6 - 3,5 X_7 + 1,9 X_8 + 3,9 X_9 \quad (1);$$

$$f_2 = -17,3 + 2,3 X_1 + 1,7 X_2 + 3,1 X_3 - 7,6 X_4 + 1,8 X_5 + 0,3 X_6 - 2,4 X_7 + 1,7 X_8 + 2,4 X_9 \quad (2);$$

де f₁ – дискримінантна функція, що визначає вірогідність виникнення цієї патології, f₂ – заперечує можливість розвитку даної патології. У разі f₁ > f₂ прогнозували можливість виникнення КС тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом, а у разі значення f₂ > f₁ цю можливість вважали малоімовірною. Коефіцієнти для вірогідності математичної моделі, що дозволяють прогнозувати ризик виникнення КС тяжкого ступеня, для функцій f₁ та f₂ залишалися незмінними.

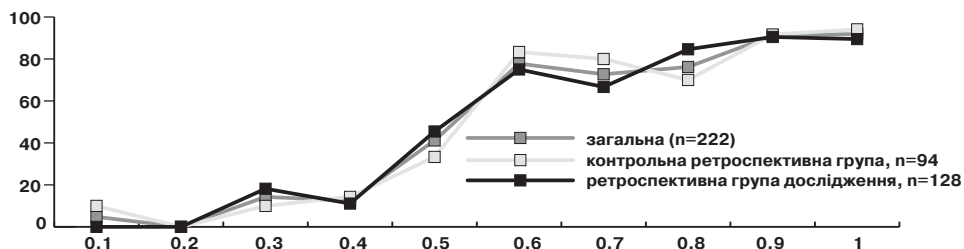
За даними аналізу кривої розподілу залежності частоти розвитку тяжкого ступеня КС від функції F1 визначено три ступеня імовірності прогнозу:

- 1) при F1 < 0,5 імовірність розвитку КС тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом вважали низькою;
- 2) при F1 0,5–0,8 – імовірність вважали середньою;
- 3) при F1 > 0,8 імовірність розвитку тяжкого ступеня КС розцінювали як високу.

Різниця між показниками частоти виникнення тяжкого ступеня КС на тлі ендометріозу у групах низького, середнього та високого ризику його виникнення (табл. 1, малюнок) була вірогідною (p < 0,001).

Чутливість даної моделі прогнозування для групи високого ризику виникнення тяжкого ступеня КС у жінок з ендометріозом становила 90,48%, середнього – 74,29%, а загальна точність системи становила 88,31%: із 77 жінок, у яких прогнозували виникнення КС тяжкого ступеня з високим або середнім ступенем імовірності, він реально розвинувся у 68. У групі з низьким ступенем імовірності виникнення тяжкого ступеня КС на тлі ендометріозу (51 жінка) цю патологію діагностовано лише у 5, а у 46 пацієнток її дійсно не виявлено – тобто точність алгоритму у даній групі становила 90,20%.

Під час перевірки співпадання реальних результатів з теоретично очікуваними у групах високого та середнього ступенів імовірності виникнення КС тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом у період менопаузи з прогнозом (табл. 2) виявлена висока чутливість математичної моделі прогнозуван-



Залежність частоти виникнення КС тяжкого ступеня від величини F1

Таблиця 1

Частота виникнення тяжкого ступеня КС у жінок з ендометріозом за даними ретроспективного аналізу

Вірогідність	Величина F1	Загальна кількість	Ретроспективна група дослідження			
			Жінки з проявами тяжкого ступеня КС		Жінки без проявів КС	
			Абс. число	%	Абс. число	%
Низька	<0,1	11	0	0	11	100
	0,1–0,2	9	0	0	9	100
	0,2–0,3	11	2	18,18	9	81,82
	0,3–0,4	9	1	11,11	8	88,89
	0,4–0,5	11	5	45,45	6	54,55
Усього		51	8	15,68	43	84,32
Середня	0,5–0,6	12	9	75	3	25
	0,6–0,7	12	8	66,67	4	33,33
	0,7–0,8	11	9	81,82	2	18,18
Усього		35	26	74,29 ^a	9	25,71 ^a
Висока	0,8–0,9	22	20	90,91	2	9,09
	>0,9	20	18	90	2	10
Усього		42	38	90,48 ^{a,б}	4	9,52 ^{a,б}
Загалом		128	72		56	

Примітки: ^a – різниця вірогідна щодо показника у групі з низькою вірогідністю (p<0,001); ^б – різниця вірогідна щодо показника у групі із середньою вірогідністю (p<0,05).

Таблиця 2

Збіг реального результату виникнення КС тяжкого ступеня у жінок з ендометріозом у період менопаузи з прогнозом у ретроспективній групі дослідження, n

Прогноз виникнення	Частота виникнення патології		Усього
	Так	Ні	
Кількість жінок, у яких прогнозовано КС тяжкого ступеня	77	51	128
Кількість жінок, у яких реально спостерігався КС тяжкого ступеня	68	9	77
Усього	145	60	205

Таблиця 3

Частота виникнення тяжкого ступеня КС у жінок контрольної ретроспективної групи

Вірогідність	Величина F1	Загальна кількість	Контрольна ретроспективна група			
			Жінки з проявами тяжкого ступеня КС		Жінки без проявів КС	
			Абс. число	%	Абс. число	%
Низька	<0,1	10	1	10	9	90
	0,1–0,2	6	0	0	6	100
	0,2–0,3	10	1	10	9	90
	0,3–0,4	7	1	14,29	6	85,71
	0,4–0,5	6	2	33,33	4	66,67
Усього		39	5	12,82	34	87,18
Середня	0,5–0,6	6	5	83,33	1	16,67
	0,6–0,7	10	8	80	2	20
	0,7–0,8	10	7	70	3	30
Усього		26	20	76,92 ^a	6	23,08 ^a
Висока	0,8–0,9	12	11	91,67	1	8,33
	>0,9	17	16	94,12	1	5,88
Усього		29	27	93,11 ^{a,б}	2	6,89 ^{a,б}
Загалом		94	52		42	

Примітки: ^a – різниця вірогідна щодо показника у групі з низькою вірогідністю (p<0,001); ^б – різниця вірогідна щодо показника у групі із середньою вірогідністю (p<0,05).

ня – 98,02% (ВШ 4,73; ДІ: 2,23–10,29), що доводить високу прогностичну цінність розробленої математичної моделі.

З метою перевірки надійності розробленої математичної моделі прогнозування тяжкого перебігу КС у жінок з ендометріозом було обстежено ще 94 жінки (контрольна ретроспек-

тивна група), з яких у 52 діагностовано КС на тлі ендометріозу та у 42 – лише ендометріоз (табл. 3, див. малюнок).

Під час аналізу частоти КС з тяжким ступенем перебігу у даної групи пацієнток була підтверджена чутливість математичної моделі – 90,38%: із 52 пацієнток з КС тяжкого ступеня на тлі ендоме-

тріозу у 47 виникнення його можна було очікувати з високим або середнім ступенем імовірності (ВР 6,5; ДІ: 2,32–9,98). Це підтверджує високу прогностичну точність даної математичної моделі.

Збіг реальних результатів з теоретично очікуваними у групі високого ризику зафіксовано у 93,11%, середнього – у 76,92%, а в групі жінок з низькою імовірністю виникнення даної патології, тобто не було прогнозовано виникнення КС тяжкого ступеня, – у 87,18% випадків.

Прогнозирование возникновения климактерического синдрома тяжелой степени у женщин с эндометриозом в период менопаузы
Н.Ф. Захаренко, Т.Ф. Татарчук, Н.В. Коваленко, И.Н. Ретунская

С каждым годом увеличивается численность женщин, вступающих в период климактерия, который нередко осложняется развитием климактерического синдрома (КС). Частота данной патологии, по данным разных авторов, варьирует от 40 до 75%. Проблема КС является чрезвычайно актуальной для пациенток с эндометриозом, количество которых составляет около 50% от популяции женщин в перименопаузе. Климактерические расстройства приводят к временной, а иногда и к стойкой утрате трудоспособности, ухудшая качество жизни в период выраженной социальной и профессиональной активности. Учитывая указанное выше, особую актуальность приобретает своевременное формирование групп высокого риска развития КС и создания прогностических моделей, что позволит вовремя определить вероятность возникновения тяжелых форм КС у каждой отдельной женщины, назначить дифференцированную профилактику и адекватную терапию для обеспечения уменьшения числа постменопаузальных осложнений.

Цель исследования: определение группы высокого риска возникновения КС тяжелой степени у женщин с эндометриозом.

Материалы и методы. По специально разработанной анкете было обследовано 128 женщин в возрасте от 39 до 55 лет, из них 72 пациентки с эндометриозом и КС тяжелой степени и 56 женщин только с проявлениями эндометриоза.

С целью проверки надежности разработанной математической модели прогнозирования тяжелого течения КС у женщин с эндометриозом было обследовано еще 94 женщины, из которых у 52 диагностировано КС на фоне эндометриоза и у 42 – только эндометриоз.

В качестве модели использован метод пошагового дискриминантного анализа. Для подтверждения чувствительности разработанной прогностической математической модели рассчитывали относительный риск (ОР) развития КС тяжелой степени у женщин с эндометриозом в период перименопаузы.

Определены величины двух дискриминантных функций (f_1 и f_2), первая из которых выявляла вероятность наступления КС тяжелой степени у женщин с эндометриозом, а вторая – не подтверждала подобной возможности. Полученные цифровые данные статистически обработаны с использованием современных методов вариационной статистики с помощью программы Excel Microsoft Office 2010 с применением для абсолютных цифр критерия Стьюдента, для относительных – метода углового преобразования Фишера. Разницу между величинами сравнивали и считали вероятной при $p < 0,05$, что соответствовало вероятности 95%.

Результаты. В результате обработки данных определено 9 главных факторов, которые оказали наибольшее влияние на риск развития тяжелых форм КС у женщин с эндометриозом: стрессовые ситуации в анамнезе, наличие вредных факторов производства, употребление алкоголя, курение, тип акцентуации личности, экологичность условий проживания, наличие тревожности, экстрагенитальные заболевания и хирургическое лечение эндометриоза в анамнезе.

При анализе частоты КС с тяжелой степенью течения у данной группы пациенток была подтверждена чувствительность математической модели – 90,38%: из 52 пациенток с КС тяжелой степени на фоне эндометриоза у 47 возникновение его можно было ожидать с высокой или средней степенью вероятности (ВР 6,5; ДІ: 2,32–9,98). Это подтверждает высокую прогностическую точность данной математической модели.

Совпадение реальных результатов с теоретически ожидаемыми в группе высокого риска зафиксировано в 93,11%, среднего – у 76,92%, а в группе женщин с низкой вероятностью возникновения данной патологии (развития КС тяжелой степени не прогнозировалось) – в 87,18% случаев.

Заключение. Учитывая полученные данные, можно утверждать, что разработанный алгоритм и математическая модель прогнозирования высокочувствительны, и использование их поможет заблаговременно выделить группы женщин с высоким риском развития КС тяжелой степени на фоне эндометриоза, что позволит в дальнейшем заранее провести профилактические мероприятия с целью предотвращения развития данной патологии.

Ключевые слова: климактерический синдром, эндометриоз, прогнозирование степени риска, дискриминантный анализ.

ВИСНОВКИ

Отже, розроблені алгоритм і математична модель прогнозування є високоінформативними, і їхнє використання сприятиме завчасному визначенню контингенту жінок з високим ризиком розвитку КС тяжкого ступеня на тлі ендометріозу. Це надасть можливість у подальшому заздалегідь призначити профілактичні заходи з метою запобігання розвитку даної патології.

Clinical and social characteristics of women with climacteric syndrome associated with endometriosis

N.F. Zaharenko, T.F. Tatarchuk, N.V. Kovalenko, I.M. Rretunskaya

Every year, the number of women entering the menopause increases. This period is often complicated by the development of climacteric syndrome (CS). The frequency of this pathology, according to various authors, varies from 40 to 75%. The problem of CS is extremely relevant for patients with endometriosis, which account for about 50% of the female population in perimenopause. Climacteric disorders lead to temporary, and sometimes, full loss of ability to work, worsening the quality of life in the period of the highest social and professional activity.

Taking into account the above-mentioned, the timely formation of high-risk groups of CS' development and the creation of prognostic models, which will allow to determine in time the probability of occurrence of severe forms of CS in each individual case, to appoint differentiated prophylaxis and adequate therapy, in order to reduce the number of postmenopausal complications.

The objective: high risk stratification of severe menopausal symptoms in women with endometriosis.

Materials and methods. By the specially designed questionnaire were surveyed 128 women aged 39 to 55 years, of which 72 patients with endometriosis and severe climacteric syndrome and 56 women with endometriosis only.

In order to check the reliability of the developed mathematical model for predicting the severe course of CS among women with endometriosis, 94 women were examined, of which 52 women with CS against the background of endometriosis and 42 women with endometriosis only.

As a model, the method of stepwise discriminant analysis was used. To confirm the sensitivity of the created prognostic mathematical model, the relative risk (RR) of the severe CS' development among women with endometriosis in perimenopause was calculated.

The values of two discriminant functions (f_1 and f_2) were determined, the first of which showed the likelihood of an onset of a severe climacteric syndrome among women with endometriosis, and the second – denied such an opportunity.

The received digital data were statistically processed using modern methods of variation statistics on the base of Microsoft Excel Office 2010 program with the application for absolute numbers – Student's criterion, for the relative – the method of the angular transformation of Fisher. The difference between the compared values was considered probable at $p < 0,05$, which corresponded to a probability of 95%.

Results. As a result of data analysis were identified nine key factors that most influenced the risk of serious forms of CS among women with endometriosis: stress anamnesis, the presence of harmful production factors, alcohol consumption, smoking, type of personality accentuation, ecological living conditions, the presence of anxiety, extragenital disease and surgical treatment of endometriosis in the anamnesis.

During analyzing the frequency of severe menopausal syndrome in this group of patients the sensitivity of the mathematical model was confirmed – 90,38%: from 52 patients with severe CS against the background of endometriosis of 47 could be expected with medium or high degree of probability (RR 6.5; CI: 2.32–9.98). This confirms the high predictive accuracy of this mathematical model.

Match of actual results with theoretical expectations in the high risk observed in 93.11%, average – 76, 92% and in the group of women with a low probability of occurrence of this disease, was not forecasted occurrence of severe CS in 87.18% of cases.

Conclusion. Taking into account the obtained data, it can be argued that the developed algorithm and the mathematical model for prediction are highly sensitive, and their use will help to prioritize groups of women with high risk of development of severe CS against endometriosis, which will allow to take prophylactic measures to prevent the development of this pathology in the future.

Key words: climacteric syndrome, endometriosis, risk prediction, discriminant analysis.

Сведения об авторах

Захаренко Наталья Феофановна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

ORCID: 0000-0003-2934-3157

Татарчук Татьяна Феофановна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

ORCID: 0000-0002-5498-4143

Коваленко Наталья Владимировна – Киевская городская больница № 9, 04112, г. Киев, ул. Рижская, 1

ORCID: 0000-0002-6787-0559

Ретунская Ирина Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

ORCID: 0000 – 002 – 6340 - 5668

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Запорожан В.М., Татарчук Т.Ф., Камінський В.В.. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із ендометріозом // Репродуктивна ендокринологія; 2015№4 (24) / вересень ISSN 2309-4117.
2. Войтенко В.П., Писарук А.В., Кошель Н.М., Ахаладзе М.Г. Україна в європейському контексті: смертність від головних причин // Медико-демографічний атлас України. – К.: Фенікс, 2012. – Вип. 14. – 62 с.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
4. Захаренко Н.Ф., Маноліяк І.П., Коваленко Н.В., Ковбасий В.П. Особенности проявления климактерического синдрома у женщин с эндометриозом и возможные пути его коррекции // Научный журнал МОЗ України. – 2014. – № 2. – С. 71–78.
5. Захаренко Н.Ф., Коваленко Н.В., Татарчук Т.Ф. Особливості лікування клімактеричного синдрому в жінок із ендометріозом // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 3 (29). – С. 60–64.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
7. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.А. Методы обработки медицинской информации. – К.: Вища школа, 1991. – 271 с.
8. Alida J., Pokoradi, MSc., Lisa Iversen, Philip C., et al. Factors associated with age of onset and type of menopause in a cohort of UK women, Hannaford, MD, Centre of Academic Primary Care, University of Aberdeen, Aberdeen, Scotland, United Kingdom; 2011 Volume 205, Issue 1, Pages 34.e1–34.e13
9. Dietmar Haas, Peter Wurm, Wolfgang Schimetta, Kathrin Schabetsberger, et al. Endometriosis Patients in the Postmenopausal Period: Pre- and Postmenopausal Factors Influencing Postmenopausal Health. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International; 2014, Article ID 746705, 7 pages.
10. Gemmell L.C., Webster K.E., Kirtley S., Vincent K., et al. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. Hum Reprod Update; 2017; 23(4):481-500 (ISSN: 1460-2369)
11. Haas D., Chvatal R., Reichert B., Renner S., et al. Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. Arch Gynecol Obstet; 2012; 286(3):667-70 (ISSN: 1432-0711)
12. Cornfield J. A Method for Estimating Comparative Rates from Clinical Data. Applications to Cancer of the Lung, Breast, and Cervix // Journal of the National Cancer Institute, 1951. – N.11. – P. 1269–1275.
13. Ottolina J., Bartiromo L., Viganò P., Makieva S. et al. Does endometriosis influence the age of menopause? Minerva Ginecol; 2018 Apr;70 (2):171–177.
14. Stepaniak U., Szafraniec K., Kubinova R., Malyutina S. et al. Age at natural menopause in three Central and Eastern European urban populations: The HAPIEE study, 2013 May; 75(1): 87–93.
15. Yasui T., Hayashi K., Mizunuma H., Kubota T., et al. Association of endometriosis-related infertility with age at menopause. Maturitas; 2011; 69(3):279–83 (ISSN: 1873-4111).

Статья поступила в редакцию 22.05.2018

Терапевтичні вектори лікування ендометріодних кіст яєчників

О.С. Шаповал

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Мета дослідження: вивчення клініко-анамнестичних особливостей пацієнток з оваріальними ендометріомами та удосконалення існуючих алгоритмів ведення пацієнток з ендометріодними кістами яєчників.

Матеріали та методи. Обстежено 32 пацієнтки віком 18–49 років з ендометріодними кістами яєчників (основна група) та 50 здорових жінок (контрольна група). Проведені загальноклінічне обстеження, сонографічне, імунологічне дослідження.

Результати. За результатами аналізу даних дослідження у пацієнток встановлено наявність 1-го ступеня недостатності адаптивної ланки імунної системи та 1–2-го ступеня розладів неспецифічної ланки. У 74,51% випадків проводили оперативне лікування зазначеної патології. Як консервативну терапію та у післяопераційний період призначали комплексне лікування імуномодуляторами, препаратами індол-3-карбінолу, КОК з гестагеним компонентом.

Заключення. Застосування запропонованої нами комплексної терапії ендометріодних кіст яєчників у жінок репродуктивного віку продемонструвало високий показник одужання та низький показник рецидивів.

Ключові слова: оваріальна ендометріома, репродуктивний вік, імунна дисфункція, лікування.

Публікації останніх років свідчать про кількість генітального ендометріозу, що зростає, найбільш поширеними формами якого є аденоміоз та ендометріодні кісти яєчників (ЕКЯ) [2, 5]. Особливості перебігу клінічної картини ендометріодної хвороби (ЕХ), у першу чергу наявність больового синдрому та розвиток у певної частини хворих безплідності [1, 3, 8], переводять значущість цієї нозології в соціально-економічне русло. Питання збереження репродуктивного потенціалу з можливістю планування вагітності, забезпечення належної якості життя з безрецидивним перебігом захворювання у таких пацієнток вимагають удосконалення існуючих методів лікування генітального ендометріозу.

Мета дослідження: вивчення клініко-анамнестичних особливостей пацієнток з оваріальними ендометріомами та удосконалення існуючих алгоритмів ведення пацієнток з ЕКЯ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою оцінювання ефективності існуючих методів лікування генітального ендометріозу проведений ретроспективний аналіз 51 історії хвороби пацієнток репродуктивного віку, які проходили лікування у гінекологічному відділенні КУ «Міська лікарня № 7 м. Запоріжжя» з приводу ЕКЯ за період з 2009 до 2014 р. До основної групи увійшли 32 пацієнтки з ЕКЯ віком від 18 до 49 років з реалізованим репродуктивним потенціалом, які проходили поглиблене обстеження та лікування. До складу контрольної групи увійшли 50 жінок без гінекологічної та соматичної патології, які звернулися до лікувального закладу з питань вибору контрацепції.

Оцінювання субпопуляційного складу лімфоцитів проводили з використанням моноклональних антитіл до антигенів CD3+ (загальна кількість Т-лімфоцитів), CD4+ (Т-хелпери),

CD8+ (Т-супресори), CD19+ (В-лімфоцити) виробництва НВО «Гранум» (м. Харків). Визначення показників гуморальних факторів (IgA, IgM, IgG) проводили з використанням моноспецифічних сироваток проти зазначених імуноглобулінів за методом G. Mancini. Отримані дані були оброблені за допомогою пакета статистичних програм STATISTICA (StatSoft Statistica v.6.0).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами ретроспективного аналізу у переважної кількості пацієнток (86,25%) виділено хірургічне видалення патологічного вогнища. Під час видалення ЕКЯ цистектомію проводили у 86,36% випадків, резекцію – у 27,27%, коагуляцію – у 27,27%, адгезіолізис – у 54,55%. Додаткові недиагностовані вогнища ендометріозу були виявлені у 31,82% випадків. У післяопераційний період у 27,27% випадків рекомендовано було застосування комбінованих оральних контрацептивів (КОК), у 18,18% – препаратів прогестерону, у 9,09% – агоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів. За дотримання цієї схеми лікування частота рецидивів патологічного процесу протягом року становила 35,03% після консервативного лікування та 5,88% – після оперативного.

Зважаючи на хірургічну домінанту у лікуванні ендометріодних кіст та високі ризики пошкодження здорової тканини яєчників під час проведення інвазивного лікування, перспективним все ж таки є встановлення та корекція нових етіопатогенетичних ланок ЕКЯ, що зумовлює актуальність даної роботи.

Середній вік пацієнток основної групи становив $30,70 \pm 0,82$ року, групи контролю – $29,31 \pm 1,07$ року. Аналіз скарг пацієнток з ЕКЯ показав превалювання у клініці у 88,24% випадків больового синдрому, у 9,80% – порушень менструального циклу. У 15,69% хворих спостерігався асимптомний перебіг патологічного процесу. Обтяжений гінекологічний анамнез встановлений у 62,75% пацієнток: патологія шийки матки – у 53,13%, міома матки – у 43,75%, гіперпластичні процеси ендометрія – у 40,63%, аденоміоз – у 34,38%. Отже, у 86,27% пацієнток діагностовано прояви гіперпроліферативного синдрому, що, безумовно свідчить про спільність етіопатогенетичних ланок ЕКЯ і супутньої гінекологічної патології та підлягає терапевтичній корекції. Більшість – 70,59% пацієнток з ЕКЯ мали обтяжений соматичний анамнез: 72,22% – патологію травного тракту, 23% – імунну дисфункцію, 14,21% – судинні проблеми, 8,33% – патологію легенів.

У 15,69% жінок з оваріальними ендометріомами під час проведення гінекологічного обстеження встановлено збільшення розмірів матки, наявність болю та інфільтрації з боку контралатеральних придатків – у 35,29%. З ураженого боку розміри патологічного утворення сягали від 2,5–3 см до 12 см, причому у 41,18% відзначали його болочість.

Одну з провідних ролей у патогенезі ендометріозу відіграють імунологічні порушення [4, 6, 7]. Виявлення цих порушень важливо, особливо у пацієнток, у яких ендометріоз не завжди має локальний характер, що може створювати певні труднощі для застосування хірургічних методів лікування.

Стан адаптивної ланки імунної системи у жінок з ЕКЯ, Ме (75%Q – 25%Q = RQ)

Параметр	Контрольна група, n=50	Основна група, n=32
CD3 ⁺ , %	63,7 (67,1 – 59,8 = 7,3)	62,9 (67,7 – 56,2 = 11,5)
CD4 ⁺ , %	38,7 (44,2 – 31,8 = 12,4)	38,2 (43,4 – 30,3 = 13,1)
CD8 ⁺ , %	25,6 (39,0 – 21,3 = 17,7)	23,8 (33,1 – 20,4 = 12,7)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,5 (3,7 – 0,3 = 3,4)	1,6 (3,8 – 0,6 = 3,2)
CD16 ⁺ , %	16,5 (24,6 – 11,9 = 12,7)	16,0 (22,5 – 12,3 = 10,2)
CD19 ⁺ , %	17,2 (23,1 – 15,6 = 7,5)	19,4 (25,3 – 16,1 = 9,2)
IgA, г/л	1,8(2,3 – 0,9 = 1,4)	2,4 (2,7 – 1,8 = 0,9)
IgM, г/л	1,1 (2,5 – 0,4 = 2,1)	1,9 (3,1 – 0,7 = 2,4)
IgG, г/л	10,2(13,1 – 6,7 = 6,4)	9,3 (12,9 – 5,8 = 7,1)

Таблиця 2

Стан функціонально-метаболического статусу нейтрофільних гранулоцитів у жінок з ЕКЯ, Ме (75%Q – 25%Q = RQ)

Параметр	Контрольна група, n=50	Основна група, n=32
ФІН на 30, %	67,5 (74,2 – 49,1 = 25,1)	64,1 (81,7 – 42,2 = 39,5)
ФЧН на 30', у. о.	3,1(6,5 – 1,3 = 5,2)	3,3 (5,0 – 1,3 = 3,7)
ФІН на 120, %	58,4 (68,3 – 39,8 = 28,5)	57,4 (60,1 – 30,8 = 29,3)
ФЧН на 120, у. о.	5,7 (6,1 – 4,0 = 2,1)	5,3 (7,1 – 3,4 = 3,7)
НСТсп, у. о.	1,2 (1,3-1,0=0,3)	1,5 (2,5 – 0,7 = 1,8)*
НСТст, у. о.	1,3 (2,2 – 0,8 = 1,4)	1,9 (2,7 – 0,4 = 2,3)
КБ, у. о.	2,2 (3,0 – 1,4 = 1,6)	1,9 (2,7 – 0,4 = 2,3)
МПО, у. о.	2,3(3,4 – 0,7 = 2,7)	2,0 (2,9 – 0,6 = 2,3)

Примітка. * – Статистично значущі відмінності (p < 0,05) щодо контрольної групи.

Під час дослідження стану адаптивної ланки імунної системи у пацієнток з оваріальними ендометріомами були виявлені різноспрямовані порушення як у клітинній, так і в гуморальній ланках імунної системи, що відображено в табл. 1.

Під час дослідження Т-клітинної ланки адаптивного імунітету встановлено, що вміст Т-лімфоцитів з фенотипом CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ та імунорегуляторний індекс практично відповідали значенням контрольної групи на тлі одночасної незначної активації В-клітинної ланки. Спостерігалось підвищення концентрації IgA щодо показників групи контролю на 33%, IgM – на 72%, тоді як концентрація IgG була знижена на 9%. Формула порушень адаптивної ланки імунної системи – CD₃⁺ CD₄⁺ CD₈⁺ CD₁₆⁺ CD₁₉⁺ IgA⁺ IgM⁺ IgG⁻ свідчила про розлади клітинної ланки імунної системи I ступеня, активацію гуморальної ланки I ступеня. Показники фагоцитарного індексу нейтрофільних гранулоцитів (ФІН) відповідали значенням контрольної групи, натомість фагоцитарне число нейтрофільних гранулоцитів (ФЧН) на 30 хв було дещо підвищене – на 7%, а ФЧН на 120 хв – знижене на 7%. Показники спонтанного НСТ-тесту були достовірно підвищені на 25% щодо групи контролю.

Статистичної достовірності у підвищенні стимульованого НСТ-тесту виявлено не було, проте підвищення показників на 23% було клінічно значущим. Активність мієлопероксидази (МПО) та вміст катіонних білків (КБ) були клінічно знижені відповідно на 14% та 32% щодо таких значень контрольної групи. Отже, функціональна активність нейтрофільних гранулоцитів не змінювалася, перетравлювальна здатність була знижена на тлі збереженого функціонально-метаболического резерву. Формула розладів неспецифічної ланки імунної системи (ФІН301-ФІН1202-ФЧН301+ФЧН1201-НСТсп1+НСТст1+КБ1-МПО1-) відповідала недостатності 1–2-го ступеня, що представлено у табл. 2.

У 74,51% випадків пацієнткам з ЕКЯ проводили оперативне лікування. Цистектомія була виконана у 86,84% пацієнток, резекція яєчників – у 7,89%, комбінація двох методик – 5,26%.

У післяопераційний період з метою нормалізації процесів проліферації та апоптозу, які відіграють важливу роль у патогенезі ЕХ, пацієнтки основної групи отримували мікрокапсульований діндолілметан (DIM). DIM – похідне індол-3 карбінолу IV покоління, який справляє послідовний антипроліферативний ефект, сприяє пригніченню надмірної проліферації клітин, що зумовлено не тільки безпосередньою взаємодією DIM з рецепторами естрогенів, а й посиленням процесів фосфорилування естроген-рецепторних білків. Значною перевагою молекули даного препарату є те, що всі пацієнтки незалежно від особливостей метаболічних процесів отримують необхідну ефективну дозу DIM. Це було особливо актуальним для пацієнток з ЕКЯ та встановленою патологією травного тракту, коли недостатня кількість шлункового соку потенційно могла не забезпечити повноцінного розщеплення молекули індол-3-карбінолу. Додатковий антибластомний ефект DIM забезпечував контроль над станом міо- та ендометрія, який також у 40–44% пацієнток був порушений. Препарат призначали в режимі 1 капсула двічі на день протягом 6 міс.

Додатково з метою нормалізації стану імунної системи призначали галавіт, основними мішенями дії якого є фагоцити і антилігеноз (особливо синтез IgG), у режимі 0,1 г 2 рази на добу, курс – 20 днів.

Дані останніх клінічних досліджень свідчать про високу частоту рецидивів оваріальних ендометріом [3, 5]. Так, відсоток рецидивів після оперативного лікування ЕКЯ становить до другого року 12–21%, через 5–7 років – 50–55% [3, 8]. Ураховуючи необхідність досягнення стійкого супресивного та антипроліферативного ефекту на ендометріодні вогнища і бажання одночасного забезпечення контрацептивного ефекту, пацієнткам основної групи призначали КОК, у склад якого входять 30 мкг етинілестрадіолу та 2 мг діногесту. Висока селективність діногесту за рахунок зв'язування з прогестероновими рецепторами, відсутність андрогенного, естрогенного та мінералкортикоїдного ефекту забезпечують високий про-

Результати сонологічного дослідження у пацієнок з ЕКЯ у динаміці лікування, М±m

Показник	Контрольна група, n=50	Основна група, n=32		
		До лікування	Через 6 міс	Через 12 міс
<i>Параметри матки</i>				
Довжина, мм	51,58 ± 0,48	53,05±0,83	51,23 ±0,43	50,56±0,34**
Ширина, мм	46,42 ±0,62	50,58±1,12*	48,34 ±0,95	47,52±0,74**
Товщина, мм	35,08 ±0,54	41,47±0,90*	39,04±0,74**	38,57±0,63*, **
М-ехо, мм	6,12±0,75	7,99±0,53*	7,43±0,42	7,25±0,33
<i>Параметри контралатеральних яєчників</i>				
Довжина, мм	30,32±0,17	34,09±1,29*	32,53±1,18	31,36±0,56
Ширина, мм	28,14±0,13	24,92±1,24*	25,18±1,12*	27,75±1,24
Товщина, мм	16,72±0,17	22,99±1,18*	20,43±1,34	18,32±1,53**
Об'єм, см ³	7,44±0,67	12,76±3,04	10,42±1,28*	8,73±1,46
<i>Параметри яєчників з ендометріюдною кістою</i>				
Довжина, мм	30,32±0,17	50,75±2,39*	35,32±1,43*,**	34,25±0,67*,**
Ширина, мм	28,14±0,13	41,53±1,91*	36,24±1,32*,**	32,13±0,52*,**,***
Товщина, мм	16,72±0,17	36,01±1,67*	25,54±1,12*, **	20,43±0,32*, **,***
Об'єм, см ³	7,44±0,67	48,02±6,45*	12,23±0,85*,**	8,25±0,46**,***

Примітки: * – відмінності статистично значущі при $p < 0,05$ щодо значень контрольної групи; ** – відмінності статистично значущі при $p < 0,05$ щодо значень основної групи до лікування; *** – відмінності статистично значущі при $p < 0,05$ щодо значень основної групи через 6 міс лікування.

філь переносимості та мінімальну кількість побічних ефектів. Дієногест справляє дію на ендометріоз, зменшуючи ендогенну продукцію естрадіолу і, таким чином, пригнічуючи трофічні ефекти естрадіолу на еутопічний та ектопічний ендометрій, і додатково активує фермент 17- β -дегідрогеназу 2-го типу, який перетворює естрадіол у менш активний естрон. Це важливо, оскільки в ендометріюдних вогнищах локальна гіперестрогенія зумовлена порушенням процесів ароматизації естрогенів. Додатково дієногест чинить протизапальний ефект за рахунок інгібування утворення простагландину E_2 та експресії ароматази в культурі епітеліальних ендометріюдних клітин. За рахунок нормалізації внутрішньоклітинних сигнальних систем та імунних уражень дієногест справляє також специфічний антипроліферативний ефект. Низка літературних даних свідчить про антибластомну ефективність дієногесту у профілактиці раку при ендометріозі [7].

Усе перераховане вище, а також можливість контролю своєчасної реалізації репродуктивного потенціалу роблять зазначений КОК препаратом вибору у пацієнок з реалізованим репродуктивним потенціалом під час лікування оваріальних ендометріом. Його призначали у режимі 21+7 протягом 6 міс і далі – за бажанням пацієнтки.

У якості контролю ефективності проведеного лікування пацієнтки проходили контрольне ультразвукове обстеження органів малого таза через 6 та 12 міс терапії. Результати представлені у табл. 3.

Якщо на початку лікування у пацієнок з оваріальними ендометріомами діагностували достовірне збільшення всіх лінійних розмірів матки та у 34,38% випадків – сонологічні зміни структури міометрія, то через 6 міс комплексної терапії відзначали зменшення розмірів матки, що було клінічно значущо. Через 12 міс спостереження діагностовано достовірне зменшення всіх лінійних розмірів матки стосовно початкових показників, крім того, також зменшилася товщина матки в 1,10 разу ($p < 0,05$) щодо значень контрольної групи. Через 6 міс комплексної терапії достовірно зменшився показник ширини. Клінічно значущим було також зменшення показників довжини та товщини з боку контралатеральних яєчників.

У кінці першого року спостереження відзначали практично повну нормалізацію лінійних розмірів яєчників – їхні по-

казники наближалися до значень контрольної групи. Також відбувалася нормалізація об'єму здорових яєчників наприкінці першого року спостереження. На початку лікування ендометріюдні гетеротопії мали різний розмір, і в частині пацієнок їх діагностували як включення розміром 11×12 мм, максимальні розміри становили 102,3×97 мм. У 27,45% випадків здорову тканину яєчника не спостерігали, оскільки кіста заповнювала весь його об'єм. Через 6 міс лікування у групі пацієнок, яким було проведено хірургічне видалення патологічного утворення, відзначали поступове зменшення яєчника наприкінці першого року спостереження до показників групи контролю. Появи нових ендометріюдних гетеротопій на тлі проведення комплексу реабілітаційних заходів зареєстровано не було. У когорти хворих, які проходили суто консервативну терапію без хірургічної агресії, спостерігалось зменшення патологічного вогнища. Максимальні розміри кісти становили 15×10 мм.

Усі пацієнтки, яким проводили довготривалий курс лікування зазначеними препаратами та КОК, відзначали добру переносимість даних лікарських препаратів, побічних ефектів виявлено не було. Відсутність патології ендометрія та зменшення розмірів патологічного вогнища у яєчниках за даними ультразвукового дослідження демонструє стійкий антипроліферативний ефект обраної лікувальної тактики. Отримані результати свідчили про ефективність зазначеної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Для пацієнок з ендометріюдними кістами яєчників та реалізованим репродуктивним потенціалом характерне збільшення кількості В-лімфоцитів і основних груп імунoglobulinів, що свідчить про порушення механізмів імунного захисту організму.
2. У 40–44% пацієнок з оваріальними ендометріомами діагностовано порушення процесів проліферації, що вимагає додаткового призначення препаратів з антипроліферативним ефектом.
3. Довготривала комбінована терапія генітального ендометріозу забезпечує стійкий контроль над прогресуванням та рецидивами патологічного процесу як у пацієнок після хірургічного лікування, так і у тих, які лікувалися консервативно.

**Терапевтические векторы лечения
эндометриозных кист яичников
О.С. Шаповал**

Цель исследования: изучение клинико-анамнестических особенностей пациенток с овариальными эндометриозами и усовершенствование существующих алгоритмов ведения пациенток с эндометриозными кистами яичников.

Материалы и методы. Обследовано 32 пациентки в возрасте 18–49 лет с эндометриозными кистами яичников (основная группа) и 50 здоровых женщин (контрольная группа). Проведены общеклиническое обследование, сонографическое, иммунологическое исследования.

Результаты. По результатам анализа данных исследования установлено наличие 1-й степени недостаточности адаптивного звена иммунной системы и 1–2-й степени расстройств неспецифического звена. В 74,51% случаев проводили оперативное лечение указанной патологии. В качестве консервативной терапии и в послеоперационный период назначали комплексное лечение иммуномодуляторами, препаратами индол-3-карбинола, КОК с гестагенным компонентом.

Заключение. Применение предлагаемой нами комплексной терапии эндометриозных кист яичников у женщин репродуктивного возраста продемонстрировало высокий показатель выздоровления и низкий процент рецидивов.

Ключевые слова: овариальная эндометриоза, репродуктивный возраст, иммунная дисфункция, лечение.

**Therapeutic vectors of treatment of ovarian
endometriomas
O.S. Shapoval**

The objective: to study clinical and anamnesis features in patients with ovarian endometriomas and to improve existing algorithms of treatment women with ovarian endometriomas.

Materials and methods. The study included 32 patients aged 18 – 49 years with ovarian endometriomas and 50 healthy women. A general clinical, sonographic, immunological examination was conducted.

Results. The analysis of the study data revealed the I degree of insufficiency of the adaptive link and the I–II degree of insufficiency of the nonspecific link of the immune system. In 74,51% of cases surgical treatment of the pathological process was carried out. As a conservative therapy and in the postoperative period the patients received complex therapy with immunomodulators, drugs of indole-3-carbinol, combined oral contraceptives with gestagen.

Conclusion. The application of our proposed complex therapy of ovarian endometriomas in women of reproductive age showed a high recovery rate and a low relapse rate.

Key words: ovarian endometrioma, reproductive age, immune dysfunction, treatment.

Сведения об авторе

Шаповал Ольга Сергеевна – ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бульв. Винтера, 20; тел.: (061) 279-16-38, (050) 819-53-00. E-mail: shapoval_olga@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамовская Т.Н. Особенности ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием / Т.Н. Адамовская // Здоровье женщины. – 2013. – № 3 (79). – С. 187–191.
2. Асьен П. Эндометриоз: хвороба, яка залишається загадкою / П. Асьен, І. Веласко // Здоров'я України. – 2014. – № 1. – С. 52–55.
3. Гаспарян С.А. Эндометриоз и фертильность. Ключевые моменты лечения / С.А. Гаспарян, Р.М. Ионова, О.С. Попова // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2015. – № 4. – С. 66–72.
4. Гусейнова О.М. Особенности иммунного ответа у женщин с генитальным эндометриозом // Саратов. н.-мед. ж. – 2011. – № 4. – С. 804–808.
5. Унянян А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин / А.Л. Унянян // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2010. – № 3 (4). – С. 6–11.
6. Burney R.O. The genetics and biochemistry of endometriosis / R.O. Burney // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 25. – P. 280–286.
7. Harada T. Endometriosis: Pathogenesis and Treatment / T. Harada // Japan. Springer. – 2014. – P. 475.
8. Szamatowicz M. Endometriosis – is the best way of infertility treatment? / M. Szamatowicz // IFFS. – 2007. – Abstract Book. – FC 1505. – P. 80.

Статья поступила в редакцию 22.05.2018

Оптимізація прегравідарної підготовки ендометрія перед наступним циклом лікування методами допоміжних репродуктивних технологій у пацієнок з трубно-перитонеальною безплідністю шляхом застосування процедури ін'єкційного скретчингу

Л.В. Суслікова^{1,2}, А.В. Сербенюк³

¹Український державний інститут репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, м. Київ

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

³Клініка репродуктивних технологій УДІР Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті представлено аналіз даних літератури та результати власних проспективних досліджень застосування методу місцевої ятрогенної травми із паралельним введенням плазми, збагаченої тромбоцитами, у базальний шар ендометрія у прегравідарній підготовці до лікування методами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у пацієнок з трубно-перитонеальною безплідністю та вираженим відставанням розвитку ендометрія.

Мета дослідження: визначення оптимального часу для проведення процедури ін'єкційного скретчингу у прегравідарній підготовці перед наступним циклом лікування методами ДРТ у пацієнок з трубно-перитонеальною безплідністю та вираженим відставанням розвитку ендометрія.

Матеріали та методи. У дослідження увійшли 109 пацієнок з невдалими спробами лікування методами ДРТ трубно-перитонеального фактора безплідності з вираженим ступенем відставання розвитку ендометрія за абсолютними показаннями. Обстежені були розподілені на три групи. Група А – 47 пацієнок, в яких під час контрольованої стимуляції суперовуляції під час проведення ДРТ (КСЯ+ЕТ) було виявлено виражене відставання розвитку ендометрія та запропоновано застосування процедури ін'єкційного скретчингу ендометрія на 7-й день циклу стимуляції (ЦС). Група Б – 32 пацієнтки, яким процедуру ін'єкційного скретчингу ендометрія було виконано на 22-й день менструального циклу (МЦ), що передував повторному циклу КСЯ+ЕТ. Група В – 30 пацієнок, яким процедуру ін'єкційного скретчингу ендометрія було виконано на 8-й день МЦ, що передував повторному циклу КСЯ+ЕТ.

Результати. Застосування ін'єкційного скретчингу більш ефективно для покращання клінічних наслідків лікування методами ДРТ (КСЯ+ЕТ) у разі вираженої затримки розвитку ендометрія у фолікулярній фазі ЦС на 6–7-й день застосування гонадотропінів. Під час лікування методами ДРТ показник частоти настання вагітності на кожне перенесення ембріонів (ЧНВПЕ) був достовірно нижчим, становлячи 9,4% (3 з 32) у групі Б і 7,1% (2 з 28) – у групі В, ніж ЧНВПЕ у групі А – 27,7% (13 з 47). Частота ранніх репродуктивних втрат становила у групі А 23,1% (3 з 13), у групі Б – 66,7% (2 з 3), у групі В – 50% (1 з 2).

Заключення. Під час вивчення оптимального періоду призначення ін'єкційного скретчингу було встановлено, що

ін'єкційний скретчинг ендометрія з використанням аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, демонструє найкращий показник частоти настання вагітності на кожне перенесення ембріонів та найнижчий показник ранніх репродуктивних втрат, якщо його виконують у фолікулярній фазі циклу стимуляції, на 6–7-й день застосування гонадотропінів.

Ключові слова: безплідність, методи допоміжних репродуктивних технологій, гіпоплазія ендометрія, офісна гістероскопія, плазма збагачена тромбоцитами.

Одним з основних факторів, що визначають фертильність жінки, є імплантаційна здатність ендометрія. Коли період імплантаційної здатності ендометрія наближається, бластоциста входить у порожнину матки, відбувається її хетчинг і поява на її апікальних епітеліальних поверхнях адгезивних елементів, потім – ембріонально-ендометріальне прикріплення. Ембріон здатний зростати майже скрізь у тілі жінки, але він не зможе імплантуватися, якщо опиниться у порожнині матки в нерцептивний період. Поверхня ендометрія розглядається як бар'єр для імплантації, за винятком короткого періоду вікна імплантації (І.О. Судома, 2006; І.Д. Гюльмамедова, 2008; А.В. Чайка, 2011).

У 70% жінок з безплідністю спостерігається порушення маткової рецептивності. Зниження жіночої фертильності має безліч причин, серед яких на частку маткового фактора безплідності припадає 24–62% [1, 3]. Відомо, що частота патологічних змін ендометрія у разі безплідності досягає 88% [2, 7], у разі неефективних спроб ЕКЗ – 77,5% [4, 6, 9]. Недостатній розвиток ендометрія може виникати внаслідок перенесених запальних захворювань органів малого таза, змін гормонального гомеостазу, лікарських маніпуляцій і операцій, пов'язаною з ними травмою базального шару ендометрія. Однією з найважливіших причин зниження репродуктивної функції є порушення міжклітинних взаємодій, склероз стромі навколо судин, зміни ангіоархитектоніки тканин та ішемія [5, 8, 10].

Дослідження Granot та співавторів [12, 17, 20] підтверджує, що перехід у рецептивну фазу включає в себе зміни в ендометрії на клітинному рівні: експресію цитокінів, ФР та ФТ, простагландинів. Ці молекули беруть участь в генерації запальної реакції із залученням клітин імунної системи та формуванні материнської імунної толерантності по відно-

шенню до імплантованих ембріонів. Більшість робіт, присвячених імунології імплантації, підтверджує, що імплантація ембріона пов'язана з активацією ланки Th1 запальної реакції, в той час як реакція Th2 необхідна для підтримки вагітності. Однак наукові публікації останніх років свідчать, що прозапальна реакція Th1 також необхідна для формування імплантативної здатності ендометрія. Автори проводили дослідження у пацієнток з порушенням процесу імплантації (repeated implantation failure – RIF) – біопсія ендометрія значно підвищила частоту настання вагітності. Авторами виявлено підвищення експресії прозапальних цитокінів/хемокінів, а також збільшення кількості імунних клітин в ендометрії даних пацієнток [11, 15, 16, 18]. Ці факти дозволили запропонувати гіпотезу, що набуття ендометріальної рецептивності тісно пов'язане із запальною реакцією. Автори запропонували механізм, за допомогою якого травма-індуковане запалення матки підвищує імплантативну здатність ендометрія. Роль механічної травми ендометрія (гістероскопія, біопсія) у циклі, що передують контрольованій оваріальній стимуляції (КОС), щодо підвищення імплантативної здатності ендометрія висвітлюється в огляді літератури авторів із Великої Британії [13, 14, 24]. Узагальнені результати 7 контрольованих досліджень (4 рандомізовані та 3 не рандомізовані) з аналізом 2062 клінічних випадків засвідчили, що місцева пошкодження ендометрія у циклі перед КОС на 70% підвищує частоту настання вагітності у жінок з RIF в анамнезі. Частота настання вагітності була вдвічі вищою у жінок з біопсією, на відміну від гістероскопії [19, 22, 23].

Стратегія застосування аутоплазми полягає у поліпшенні і прискоренні процесів, що спричинюють фактори росту, які містяться у тромбоцитах. Аутоплазма, що містить тромбоцити, нетоксична і не імунореактивна, вона прискорює природні механізми регенерації завдяки наявності у тромбоцитах чинників росту, які керують природними механізмами регенерації. Крім того, аутоплазма, що містить тромбоцити, модулює і регулює функцію первинних факторів росту (таких, як тромбоцитарний – PDGF, «сімейство» трансформівного фактора росту – TGF- β , фактор росту ендотелію судин – VEGF). Вищезгадана властивість відрізняє фактори росту багаті на тромбоцити аутоплазми від рекомбінантних факторів росту, кожен з яких відповідає за окремий механізм регенерації [1, 10, 25, 26].

У тромбоцитах містяться наступні фактори росту: IGF – інсуліноподібний; PDGF – тромбоцитарний; EGF – епідермальний; FGF – фібробластний; TGF- β – «сімейство» трансформівного фактора росту; PDEGF – тромбоцитарний фактор росту ендотеліальних клітин; VEGF або PDAF – ростовий фактор ендотелію судин; PLGF-1/-2 – плацентарні ростові фактори, а також тромбоспондин, остеонектин – «культуральний шоковий протеїн».

Фактори росту доставляються у тканини в ін'єкціях аутоплазми і стимулюють утворення фібробластів. Фібробласти, у свою чергу, виробляють колаген, гіалуронову кислоту й еластин. Цей процес приводить до утворення молодої сполучної тканини, росту капілярів. У результаті відбувається відновлення обмінних процесів, поліпшення мікроциркуляції і метаболізму у клітинах тканин, нормалізація тканинного дихання, активізація місцевого імунітету. Запускаючи всі ланки природних процесів регенерації одночасно і діючи на них синергетично, аутоплазма, що містить тромбоцити, є зручним і безпечним біологічним «інструментом», який прискорює регенеративні процеси. Аутоплазма сама по собі є природною для власних тканин людини, біодоступною у тому біохімічному співвідношенні компонентів, яке властиво даному організму [1, 10].

Незважаючи на вагомий та вражаючі результати, залишається необхідним дослідити ефективність метода місцевої

ятrogenної травми із паралельним введенням плазми, збагаченої тромбоцитами, у базальний шар ендометрія у преградарній підготовці перед/під час проведення лікування методами ДРТ та визначити оптимальний період застосування розробленого метода місцевої ятrogenної травми із введенням плазми, збагаченої тромбоцитами, у жінок з трубно-перитонеальним фактором безплідності та відставанням розвитку ендометрія [10].

Мета дослідження: визначення оптимального часу для проведення процедури ін'єкційного скретчингу у преградарній підготовці перед наступним циклом лікування методами ДРТ у пацієнток з трубно-перитонеальною безплідністю та вираженим відставанням розвитку ендометрія.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології та 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 109 пацієнток з невдалими спробами лікування методами ДРТ трубно-перитонеального фактора безплідності з вираженим ступенем відставання розвитку ендометрія за абсолютними показаннями та за бюджетний кошт. Обстежені були розподілені на три групи.

Група А – 47 пацієнток, у яких під час контрольованої стимуляції суперовуляції під час проведення циклу лікування трубно-перитонеального фактора безплідності методами ДРТ (КСЯ+ЕТ) було виявлено виражене відставання розвитку ендометрія та запропоновано застосування процедури ін'єкційного скретчингу ендометрія на 7-й день циклу стимуляції (ЦС).

Група Б – 32 пацієнтки, яким процедуру ін'єкційного скретчингу ендометрія було виконано на 22-й день менструального циклу (МЦ), що передував циклу, в якому провели повторний цикл лікування безплідності методами ДРТ (КСЯ+ЕТ).

Група В – 30 пацієнток, яким процедуру ін'єкційного скретчингу ендометрія було виконано на 8-й день МЦ, що передував циклу, в якому провели повторний цикл лікування безплідності методами ДРТ (КСЯ+ЕТ).

У групи Б і В були включені пацієнтки з невдалими спробами лікування безплідності трубно-перитонеального генезу методами ДРТ внаслідок вираженого відставання ендометрія у день введення ЛХГ, встановленим за даними ретроспективного аналізу.

Клінічні результати цих груп дослідження оцінювали за показниками частоти настання вагітності на кожне перенесення ембріонів (ЧНВПЕ) і частотою втрат вагітності у I триместрі та порівнювали між собою.

Критеріями відбору хворих у дослідження були:

- 1) репродуктивний вік від 20 до 40 років;
- 2) наявність овуляції (нормогонадотропності);
- 3) відсутність або повна непрохідність наявних маткових труб;
- 4) відсутність ендометріозу, гіперпролактинемії, цукрового діабету та інших ендокринних порушень;
- 5) відсутність патології тіла матки (міома з деформацією порожнини матки, аденоміоз 1–3-го ступеня за даними УЗД, вроджені аномалії розвитку);
- 6) нормоспермія у чоловіка.

В ембріологічному протоколі: ембріони задовільної якості, кількість ембріонів – два і більше, що дозволило більш об'єктивно оцінити клінічну значущість ендометріального фактора безплідності.

Ехографічні критерії оцінювання ендометрія у проліферативну фазу менструального циклу

Ехографічний висновок	Термін визначення товщини ендометрія	
	8-й день менструального циклу (7-й день застосування гонадотропінів у програмі стандартного циклу лікування методами ДРТ)	Завершення проліферативної фази (день введення ЛХГ у програмі стандартного циклу лікування методами ДРТ)
Нормальний розвиток ендометрія	7 мм та більше	8 мм та більше
Помірно недорозвинений ендометрій	5–6 мм	6–7 мм
Виразено недорозвинений ендометрій	4 мм та менше	5 мм та менше

Початкове клінічне комплексне обстеження усіх пацієнок, які були відібрані для участі у дослідженні, проводили відповідно до 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 безпліддям») та інструкції застосування ДРТ (Наказ № 787 від 09.09.2013 р. «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні»), що включає збір анамнезу, первинний огляд, гінекологічне обстеження, УЗД органів малого таза, а також висновки суміжних спеціалістів про стан соматичного здоров'я пацієнтки і відсутність протипоказань щодо вагітності та пологів. У жінок, що проходили у минулому лікування з приводу гінекологічних захворювань та/або безплідності, уточнювали характер наданої допомоги.

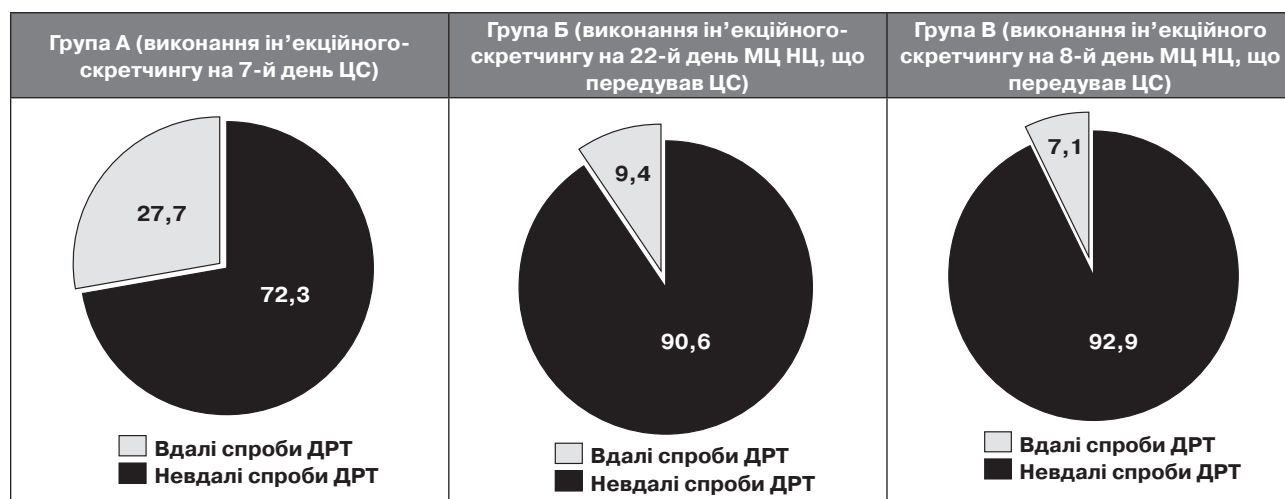
Усім пацієнткам проводили трансвагінальне УЗД на 7-й, 14-й день МЦ за допомогою ультразвукового сканера «TOSHIBA APLIO MX» (Японія) з функцією об'ємного зображення і спрямованого доплеру трансабдомінальним і трансвагінальним конвексними датчиками з частотою 4,0–7,0 МГц і 5,6–8,0 МГц. Залежно від отриманих результатів оцінювання ендометрія пацієнок розподіляли на три групи: норма, помірне відставання у розвитку та виражене відставання у розвитку (таблиця).

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 призначають у ЦС у разі досягнення лідируючим фолікулом діаметра 14 мм (у 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 рі-

шення 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. Контроль за індукованим фолікулогенезом проводили за допомогою УЗД, на підставі показань якого, за необхідності, коригували (збільшували або зменшували) добову дозу використовуваних гонадотропінів. У всіх випадках максимальна добова доза ФСГ у складі будь-якого з призначених препаратів гонадотропінів була лімітована рівнем не більше 375 МО.

Процес отримання багатой тромбоцитами аутоплазми повністю автоматизований, займає близько 10 хв і практично виключає контакт лікаря з кров'ю пацієнта. Для проведення плазмоліфтингу кров у пацієнок забирали з ліктьової вени по 10 мл з наступним центрифугуванням у пробірках PlasmoliftingTM. Відмітною особливістю цих пробірок є те, що вони вміщують гепарин і спеціальний унікальний гель, який дозволяє під час центрифугування отримати плазму високого ступеня очищення, багату на тромбоцити. Збагачена тромбоцитами плазма повинна готуватися ex tempore, безпосередньо перед оперативним втручанням. З отриманого розчину за допомогою шприца забирається аутоплазма в обсязі 3–3,5 мл з кожної пробірки, додається активатор тромбоцитів, що сприяє лізису альфа-гранул і щільних гранул, і використовується у методиці ін'єкційного скретчингу у циклах лікування безплідності трубно-перитонеального генезу методами ДРТ. Під час проведення даної процедури в операційний канал гістероскопа заводять голку з потрібної заточкою кінчика за типом «олівець» (для забезпечення атравматичного введення та проведення маніпуляції) діаметром 0,53 мм та проводять мікроін'єкції плазми, збагаченої тромбоцитами, та скретчинг базального шару ендометрія від внутрішнього ві-



Мал. 1. Частота настання вагітності на кожне перенесення ембріонів у пацієнок досліджуваних груп з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним з вираженим відставанням розвитку ендометрія, %

чка до дна матки, вздовж усіх стінок порожнини матки і далі у дні матки від одного вічка маткової труби до іншого.

Одержані результати обробляли на ЕОМ типу IBM PC із застосуванням пакета програм Statistica 6.0 та Біостат і методів аналітичної статистики: за допомогою вибіркового методу оцінювали параметри генеральної сукупності за даними вибірки; за допомогою статистичних критеріїв визначали правомочність висунутих гіпотез: t-критерій застосовували для порівняння середніх значень незалежних вибірок та зв'язаних (залежних) вибірок; χ^2 -критерій – для аналізу спряження ознак, порівняння частот подій; кореляційний аналіз – для вивчення стохастичної залежності між показниками.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження дозволили встановити (мал. 1), що найбільш високий показник ЧНВПЕ спостерігався у групі А – 27,7% (13 з 47), тобто при проведенні процедури з введенням плазми, збагаченої тромбоцитами, у базальний шар ендометрія та контрольованим ятрогенним пошкодженням ендометрія на 7-й день ЦС. У випадках виконання ін'єкційного скретчингу на 22-й (група Б) або 8-й (група В) день циклу, що передував ЦС, ефективність лікування методами ДРТ за показником ЧНВПЕ була достовірно нижчою, становлячи 9,4% (3 з 32) у групі Б і 7,1% (2 з 28) у групі В. Відмінності між значеннями ЧНВПЕ у групі А і порівнюваних з нею групах Б і В були статистично значущими ($p=0,048$ і $p=0,028$).

Під час відстеження перебігу індукованих вагітностей протягом I триместра було встановлено (мал. 2), що частота ранніх репродуктивних втрат становила у групі А 23,1% (3 з 13), у групі Б – 66,7% (2 з 3), у групі В – 50% (1 з 2). Відмінності між групою А і порівнюваними з нею групами Б і В за цим показником були не достовірними ($p=0,211$ та $p=0,531$), незважаючи на двократну різницю між ними у відсотковому обчисленні, що можна пояснити невеликим числом одиниць спостережень (тобто вагітностей) у групах Б і В. Проте, беручи до уваги значно вищий відсоток ранніх репродуктивних

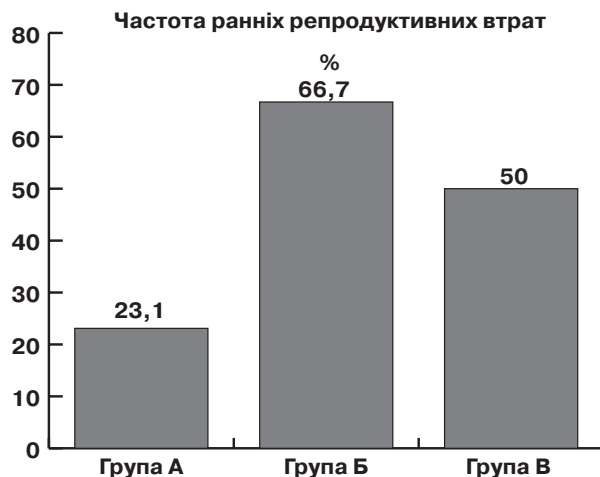
Оптимизация прегравидарной подготовки эндометрия перед следующим циклом лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия путем применения процедуры инъекционного скретчинга

Л.В. Сусликова, А.В. Сербенюк

В статье представлен анализ данных литературы и результаты собственных проспективных исследований применения метода местной ятрогенной травмы с параллельным введением плазмы, обогащенной тромбоцитами, в базальный слой эндометрия в прегравидарной подготовке к лечению методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и выраженным отставанием развития эндометрия.

Цель исследования: определение оптимального времени для проведения процедуры инъекционного скретчинга в прегравидарной подготовке перед следующим циклом лечения методами ВРТ у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и выраженным отставанием развития эндометрия.

Материалы и методы. В исследование вошли 109 пациенток с неудачными попытками лечения методами ВРТ трубно-перитонеального фактора бесплодия с выраженной степенью отставания развития эндометрия по абсолютным показателям. Обследованные были распределены на три группы. Группа А – 47 пациенток, у которых во время контрольной стимуляции суперовуляции при проведении ВРТ (КСЯ + ЭТ) было выявлено выраженное отставание развития эндометрия и предложено применение процедуры инъ-



Мал. 2. Частота ранних репродуктивных втрат на каждое перенесення ембрионів у пацієнток досліджуваних груп з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним з вираженим відставанням розвитку ендометрія, %

втрат у групах Б і В, все таки можна говорити про досить ймовірне існування залежності ризику раннього переривання вагітності від часу виконання ін'єкційного скретчингу.

ВИСНОВКИ

Під час вивчення оптимального періоду призначення ін'єкційного скретчингу було встановлено, що ін'єкційний скретчинг ендометрія з використанням аутоплазми, збагаченої тромбоцитами, демонструє найкращий показник частоти настання вагітності на кожне перенесення ембрионів та найнижчий показник ранніх репродуктивних втрат, якщо його виконують у фолікулярній фазі циклу стимуляції, на 6–7-й день застосування гонадотропінів (див. мал. 1 та 2).

екційного скретчинга ендометрія на 7-й день циклу стимуляції (ЦС). Група Б – 32 пацієнтки, которым процедура інъекционного скретчинга эндометрия была выполнена на 22-й день менструального цикла (МЦ), что предшествовало повторному циклу КСЯ + ЭТ. Група В – 30 пациенток, которым процедура инъекционного скретчинга эндометрия была выполнена на 8-й день МЦ, что предшествовало повторному циклу КСЯ + ЭТ.

Результаты. Применение инъекционного скретчинга более эффективно для улучшения клинических результатов лечения методами ВРТ (КСЯ + ЭТ) в случае выраженной задержки развития эндометрия в фолликулярной фазе ЦС, на 6–7-й день применения гонадотропинов. Во время лечения методами ВРТ показатель частоты наступления беременности на каждый перенос эмбрионов (ЧНВПЭ) был достоверно ниже, составляя 9,4% (3 из 32) в группе Б и 7,1% (2 из 28) в группе В, чем ЧНВПЭ в группе А – 27,7% (13 из 47). Частота ранних репродуктивных потерь составила в группе А 23,1% (3 из 13), в группе Б – 66,7% (2 из 3), в группе В – 50% (1 из 2).

Заключение. Во время изучения оптимального периода назначения инъекционного скретчинга было установлено, что инъекционный скретчинг эндометрия с использованием аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, демонстрирует лучший показатель частоты наступления беременности на каждый перенос эмбрионов и низкий показатель ранних репродуктивных потерь, если его выполняют в фолликулярной фазе цикла стимуляции, на 6–7-й день применения гонадотропинов.

Ключевые слова: бесплодие, методы вспомогательных репродуктивных технологий, гипоплазия эндометрия, офисная гистероскопия, плазма, обогащенная тромбоцитами.

Optimization of preavalud preparation of endometry before the treatment art methods in patients with tubal-peritoneal infertility by application of the injection-screatching procedure
L. V. Suslikova, A. V. Serbenyuk

The article presents an analysis of literature data and the results of own prospective studies of the application of the local iatrogenic injury method with the parallel introduction of plasma enriched with platelets into the basal layer of the endometrium in pregravid preparation for treatment with assisted reproductive technologies (ART) in patients with tubal peritoneal infertility and marked lag development of the endometrium.

The objective: was to determine the optimal time for the injection of scratch scratching in pregravid preparation before the next cycle of ART treatment in patients with tubal peritoneal infertility and marked lag in the development of the endometrium.

Materials and methods. The study included 109 patients with unsuccessful attempts to treat ART with a tubal peritoneal factor of infertility with a marked degree of lag in the development of the endometrium according to absolute indications. The subjects were divided into three groups. Group A – 47 patients who experienced a marked lag in the development of the endometrium during the control stimulation of superovulation during ART (ETC + ET) and suggested the application of the procedure of

injection scaling of the endometrium on the 7th day of the stimulation cycle (CA). Group B – 32 patients who underwent the procedure of injection endometrial scratching on the 22nd day of the menstrual cycle (MC), which preceded the repeated cycle of CGI + ET. Group B – 30 patients who underwent the procedure of injection endometrial scratching on the 8th day of the MC, which preceded the repeated cycle of CCN + ET.

Results. The use of injection scratches is more effective in improving the clinical outcomes of ART by using the methods of ART (CAS + ET) in the case of a pronounced delay in the development of the endometrium in the follicular phase of the CA on the 6th to 7th day of gonadotropin use. During treatment with ART, the frequency of pregnancy for each transfer of embryos (CHNBPE) was significantly lower, amounting to 9.4% (3 of 32) in group B and 7.1% (2 of 28) in group B than CHNBPE in group A – 27.7% (13 of 47). The frequency of early reproductive losses in group A was 23.1% (3 of 13), in group B – 66.7% (2 of 3), in group B – 50% (1 of 2).

Conclusion. During the study of the optimal period for the appointment of injection scratching, it was found that injection endometrial scratching using autoplasm enriched with platelets demonstrates the best pregnancy rate for each transfer of embryos and low early reproductive loss if performed in the follicular phase of the stimulation cycle by 6–7th day of gonadotropins).

Key words: infertility, methods of assisted reproductive technology, hypoplasia of the endometrium, hysteroscopy, plasma-riched platelets.

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: udirnmapo@gmail.com

Сербенюк Анастасия Валериевна – 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: udirnmapo@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автостимуляция регенеративных процессов в целостно-лицевой хирургии и косметологии / Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Рычкова И.Н. и др. // Сборник тезисов X Международного симпозиума по эстетической медицине. – М., 2011. – С. 16.
2. Афанасова Е.А. Информативные и прогностические социально-экономические факторы риска острого эндометрита / Е.А. Афанасова // Известия Юго-Западного государственного университета. Сер. Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2014. – № 4. – С. 63–69.
3. Боярский КЮ, Гайдук СН, Пальченко НА. Современный взгляд на проблему репродуктивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ: обзор литературы. Проблемы репродукции. 2013;(4):51–60.
4. Воробей-Вихівська ВМ. Роль системи гемостазу в результативності програм допоміжних репродуктивних технологій [автореферат]. Київ: Нац. мед. акад. післядиплом. освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України; 2017. 20 с.
5. Гайворонская С.И., Грищенко Н.Г., Парашук В.Ю. Влияние факторов риска на развитие синдрома гиперстимуляции яичников в программе вспомогательных репродуктивных технологий. В: Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції; 2015 червня 26; Львів, Україна. Львів: Львівська медична спільнота; 2015. с. 17–18.
6. Грищенко Н.Г. Патогенетичні основи вдосконалення допоміжних репродуктивних технологій у жінок, які перенесли хронічні запальні захворювання органів малого таза. – Харків, 2011. – 363 с.
7. Гольмамедова И.Д. Проблемы имплантации в программе IVF / И.Д. Гольмамедова // Новости медицинской фармации. Гинекология. – 2008. – № 253. – С. 17–27.
8. Дахно Ф.В., Камінський В.В. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя: навчальний посібник для лікарів-слухачів закл. (ф-тів) післядиплом. освіти. – К., 2011. – 320 с.
9. Донської Б.В. Імунні фактори у репродукції. Прогнозування успішності репродуктивного процесу. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2014;(4):53–9.
10. Зарудий Р.Ф., Ахмеров Р.Р. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы для лечения фотодерматоза // Электронный журнал «Регенеративная хирургия»
11. Камінський В.В., Прядко Н.Г. Медико-соціальні та законодавчі аспекти медикаментозного абортів в Україні. Репродуктивна ендокринологія. 2014;(3):30–5.
12. Камінський В.В., Сеґедій Л.І. Вплив синдрому гіперстимуляції яєчників на перебіг та завершення вагітності після запліднення in vitro та переносу ембріонів у порожнину матки. Практична медицина. 2010;16(2):10–5.
13. Лесовська Л.Г. Стан впровадження допоміжних репродуктивних технологій в Україні. Слово о здоровье. 2017 квіт. (2):12–6.
14. Онищук О.Д. Діагностична гістероскопія після невдалих попередніх спроб запліднення in vitro. Здоровье женщины. 2009;(3):213–4.
15. Рецетивність ендометрія у пацієнток з бесплодієм / В.К. Чайка, А.В. Чайка, Е.Н. Носенко [и др.] – Донець: Издательство Ноулідж, Донецьке відділення, 2011. – 243 с.: ил. – Библиогр.: с. 221–243.
16. Рудакова Е.Б., Давыдов П.В., Давыдов В.В. Диагностика внутриматочной патологии при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению. Лечащий врач. 2015;(1):83–6.
17. 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.
18. 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.
19. Granot I. Endometrial inflammation and effect on implantation improvement and pregnancy outcome / I. Granot, Y. Gnainsky, N. Dekel // Reproduction. – 2012. – Vol. 44. – P. 61.
20. Li T.C. Evidencebased management of the couple with recurrent implantation failure / T.C. Li // ESHRE. – 2012. – P. 1088.
21. Wynn R.M. Ultrastructural development of the human decidua / In: Biology of the Uterus. //Ed. R.M. Wynn. – New York. – 1977. – P. 341–376.
22. Xu C.K., Tang S.B. Alteration of endometrial receptivity in rats with ovarian hyperstimulation syndrome. J Obstet Gynaecol. 2014 Feb;34(2):146-52. doi: 10.3109/01443615.2013.832735. PubMed PMID: 24456435.
23. Young S.L. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. Reprod Biomed Online. 2013 Nov;27(5):497-505. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.06.010. PubMed PMID: 23933037; PubMed Central PMCID: PMC3818404.
24. Yu N, Yang J, Guo Y, Fang J, Yin T, Luo J, et al. Intrauterine administration of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) improves endometrial receptivity in mice with embryonic implantation dysfunction. Am J Reprod Immunol. 2014 Jan;71(1):24-33. doi: 10.1111/aji.12150. PubMed PMID: 239099171.
25. Zheng, C. Neuromuscular electrical stimulation and biofeedback therapy may improve endometrial growth for patients with thin endometrium during frozen-thawed embryo transfer: A preliminary report Madafeitan MA Bondombossou-Djobo [Text] / C. Zheng, S. Chen, D. Yang // Reprod Biol Endocrinol. – 2011. – Vol. 9. – P. 122.
26. Zhioua A, Elloumi H, Fourati S, Merdassi G, Ben Ammar A, Sajja BS, et al. Morphometric analysis of the human endometrium during the implantation window. Light and transmission electron microscopy study. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2012 May;41(3):235-42. doi: 10.1016/j.jgyn.2011.11.009. PubMed PMID: 22257733.

Статья поступила в редакцию 08.05.2018

Клінічне значення хронічного ендометриту у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників у програмі екстракорпорального запліднення

Г.В. Стрелко, В.В. Уланова

Медичний центр «Родинне джерело», м. Київ

Мета дослідження: визначення частоти виявлення, факторів ризику, діагностичних критеріїв хронічного ендометриту у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників з дослідженням ефективності запропонованих схем лікування даного патологічного стану.

Матеріали та методи. Проведено дослідження клінічного значення діагностики хронічного ендометриту у 278 жінок (основна група) зі зниженою оваріальною відповіддю на стимуляцію яєчників для розроблення індивідуальних підходів до подолання безплідності у даної когорти пацієнок з урахуванням не тільки оваріального резерву, але і стану ендометрія, оціненого за допомогою клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження, для досягнення успішної імплантації та розвитку вагітності.

У контрольну групу увійшли 93 пацієнтки з безплідністю, нормальною оваріальною відповіддю на стимуляцію та відсутністю критеріїв поганих відповідців.

Результати. У результаті проведеного дослідження серед жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників у клініці ЕКЗ спостерігалася наявність великого відсотка хронічного ендометриту, що значно ускладнює подолання безплідності. Факторами ризику виникнення даного патологічного стану є перенесені захворювання статевих органів інфекційного генезу в анамнезі, оперативні втручання на органах малого таза, внутрішньоматкові маніпуляції. Діагностичними критеріями хронічного ендометриту у жінок з безплідністю є мікрополіпоз, набряк строми, локальна та дифузна гіперемія ендометрія, виявлені під час гістероскопічного обстеження, та висока експресія маркера проліферації CD-138 за результатами імуногістохімічного дослідження пайпель-біоптату ендометрія.

Заклучення. Схема лікування хронічного ендометриту першої лінії – доксициклін 100 мг 2 рази на добу, курс – 14 дб, неоміцин В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО – по 1 вагінальний свічок 1 раз на добу 10 дб та диклофенак 100 мг ректально 5 дб – має ефективність у 67,5% випадків. У пацієнок, резистентних до попередньої антибактеріальної терапії, при призначенні схеми лікування другої лінії – цефотаксим 2,0 внутрішньовенно краплинно на 200 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу, гентаміцин 80 мг 3 рази на добу внутрішньом'язово, метронідазол 100 мг на добу внутрішньовенно краплинно та диклофенак 100 мг ректально 1 раз на добу протягом 7 дб – ефективність лікування хронічного ендометриту досягала 79,1% випадків.

Ключові слова: хронічний ендометрит, безплідність, знижена відповідь на стимуляцію яєчників, допоміжні репродуктивні технології.

Низька відповідь яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є важливою проблемою сучасної репродуктивної медицини через високу частоту і тенденцію до збільшення кількості осіб зі зниженою оваріальною відповіддю серед жінок репродуктивного віку з безплідністю.

Це зумовлює зниження ефективності програм ДРТ. Крім вікового виснаження фолікулярного апарату, перенесені оперативні втручання на яєчниках, дисгормональна патологія репродуктивної системи, запальні захворювання органів малого таза призводять до формування когорти хворих на безплідність жінок, так званих поганих відповідців, що потребує пошуку оптимальних схем їхньої підготовки та лікування [2, 3].

Відомо, що одним з головних і визначальних факторів високої результативності програм ДРТ є ефективна оваріальна стимуляція і отримання достатньої кількості зрілих ооцитів. Однак, незважаючи на багаточисельні розробки та удосконалення тактики підготовки пацієнок до екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), а також оптимізації самих протоколів стимуляції, вплинути на процес імплантації ембріонів достатньо складно. Але саме від стану ендометрія та відповідно від частоти імплантації залежить успіх застосування ДРТ [1, 2].

Хоча ендометрій є однією з найбільш доступних для вивчення тканин та залишається об'єктом різноманітних досліджень, багато що в його фізіології та патології, особливо те, що пов'язано з підготовкою до імплантації ембріона, до сьогодні залишається невідомим. Різні патологічні зміни ендометрія можуть призвести до дефектів імплантації та повторним викидням на ранніх термінах вагітності у природних циклах, циклах лікування, а також програмах ДРТ. Умовою успішної імплантації та подальшого нормального розвитку плідного яйця є морфофункціональна повноцінність ендометрія, яка характеризується адекватною рецепторною активністю, що забезпечує взаємодію з ембріоном, а також адекватною імунною відповіддю жінки [6].

Хронічний ендометрит – стан, у разі розвитку якого в ендометрії порушується мирне та спокійне співіснування мікроорганізмів та імунної системи жінки. Частота його виявлення приблизно 10% (популяція жінок, що проходили хірургічне лікування з приводу доброякісних гінекологічних захворювань). Частота виявлення хронічного ендометриту серед інших категорій пацієнок може значно відрізнятися. Гінекологи та гістологи не приділяють даній патології достатньої уваги, адже, як правило, у більшості випадків хронічний ендометрит не має яскравих клінічних проявів, є досить дорогим та складним станом для діагностики та має доброякісний перебіг [4, 5].

В останні роки інтерес до цього захворювання почав зростати, адже у деяких дослідженнях було встановлено взаємозв'язок між хронічним ендометритом та безплідністю, невиношуванням вагітності, перинатальними ускладненнями. Згідно з даними сучасної літератури, у популяції жінок, що страждають на безплідність, та проходили лікування за програмою ЕКЗ спостерігалася до 15% пацієнок з хронічним ендометритом. У пацієнок, що мали численні невдалі спроби ЕКЗ, хронічний ендометрит спостерігався у 42% випадків. Згідно з даними гістероскопії у пацієнок, як мінімум, з трьома епізодами невиношування вагітності у 57,8% випадків спостерігався хронічний ендометрит [3].

Успішна імплантація та розвиток вагітності залежать від балансу взаємодії імунної системи, ендометрія та ембріона, з

переважанням Th2-типу цитокінового профілю імунної реакції. Такі медіатори запального процесу, як цитокіни, імуноглобуліни, лейкоцити, відіграють ключову роль у процесі інвазії трофобласта та успішній імплантації. Будь-які події, що порушують цей крихкий баланс, призводять до порушення імплантації, невиношування та іншим репродуктивним втратам. Інфекційний процес зумовлює збільшення кількості NK-клітин. Збільшена кількість натуральних кілерів у периферійній крові спричинює трансформацію імунної реакції в бік Th1-типу цитокінового профілю, збільшення рівня лімфоцитів В та рівня прозапальних цитокінів IL-6, IL-1β, TNF-α. Цей механізм може порушувати інвазію трофобласта та збільшувати ризик мимовільних абортів [5, 9].

У першу чергу необхідно визначитись із встановленням діагнозу, адже існують різні методи діагностики даного стану (клінічні, гістологічні, імуногістохімічні, гістероскопічні, мікробіологічні, ультразвукові тощо). До «класичних» клінічних проявів хронічного ендометриту належать пост- і передменструальні кровотечі, міжменструальні кров'яністі виділення, біль періодичний, «нижчого» характеру. Також може спостерігатися збільшення та ущільнення матки, що виявляють під час гінекологічного обстеження. Виділення, як правило, мають серозну або серозно-гнійну природу. Але дослідження, що були проведені, не демонструють патолого-гістологічного підтвердження діагнозу хронічного ендометриту та асоціації з такими симптомами, як хронічний тазовий біль, дисфункціональні маткові кровотечі, атрофія ендометрія. Асоціацію було знайдено із запальними процесами органів малого таза, ВІЧ-інфекцією, сальпінгітами [4, 5].

На сьогоднішній діагноз «хронічний ендометрит» рекомендується встановлювати за результатами патолого-гістологічного дослідження, основними ознаками якого є наявність плазматичних клітин у стромі ендометрія, поверхневий набряк стромі ендометрія, збільшення її щільності, лейкоцитарна інфільтрація залоз, порушення їхньої анатомії. Плазматичні клітини (плазмоцити) характеризуються типовим своєрідним розподілом хроматину у ядрі, що надає останньому форму колеса, та мають виражену експресію поверхневого антигену CD-138 [7].

Морфологічне оцінювання рекомендують доповнювати імуногістохімічними методами, адже у чистому вигляді морфологічне дослідження може мати дуже широку варіабельність між циклами та між різними патологами – до 60%. Сутність імуногістохімічного дослідження полягає у визначенні рівня протеїнів (антигенів) у клітинах біологічних тканин на підставі реакції АГ-АТ. Імуногістохімічне виявлення хронічного ендометриту вважається сьогодні «золотим стандартом», адже має більш високу точність та надійність порівняно зі стандартною гістологією. Воно зменшує час та ймовірність помилки під час дослідження, менше залежить від кваліфікації патолога. Чутливість становить більше 75%, специфічність дещо нижча – 65%. Саме визначення рівня CD-138 імуногістохімічним методом вважається однією з найбільш точних діагностичних ознак наявності хронічного ендометриту у зв'язку з достовірним його підвищенням за даної патології порівняно з іншими клітинами – NK, макрофагів, лімфоцитів тощо [7, 8].

Щодо гістероскопічних ознак хронічного ендометриту (мікрополіпоз, набряк стромі, локальна або дифузна гіперемія), дослідження демонструють набагато вищу точність та надійність (93,4%) виявлення хронічного ендометриту під час гістероскопії порівняно з мікробіологічними та гістологічними дослідженнями. Нормальна гістероскопічна картина – надійний предиктор успіху у програмах ДРТ. Зважаючи на високу діагностичну точність гістероскопії, чітку кореляцію з поганим репродуктивним прогнозом з хронічним ендометритом та ненадійність гістологічних досліджень, деякі автори пропонують рутинне широке застосування цього методу для його діагностики [10, 12].

Під час ультразвукового обстеження у більшості випадків не виявлено специфічних ознак хронічного ендометриту, а саме – спостерігається неоднорідність ендометрія, невідповідність фази циклу, мікрополіпоз, рідина у порожнині матки. Мікробіологічні методи дослідження також не є стандартом діагностики хронічного ендометриту у зв'язку з неспецифічністю та можуть бути корисними з точки зору призначення антибактеріальної терапії [11].

Отже, хронічний ендометрит на сьогодні можна вважати серйозною медичною проблемою, що потребує додаткового вивчення фахівцями з репродуктивної медицини та акушерами-гінекологами.

Мета дослідження: визначення частоти виявлення, факторів ризику, діагностичних критеріїв хронічного ендометриту у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію з дослідженнями ефективності запропонованих схем лікування даного патологічного стану.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено обстеження 278 жінок (основна група) із безплідністю та зниженою відповіддю на стимуляцію при застосуванні ДРТ. Показаннями до включення жінок у дослідження були наявність мінімум двох з наступних критеріїв бідної оваріальної відповіді:

- попередній епізод поганої відповіді при застосуванні ДРТ (менше 3 ооцитів) зі стандартною дозою гонадотропінів;
- аномальний резерв яєчників з кількістю антральних фолікулів менше 5–7 або рівнем антимюллерова гормону 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, автоімунні фактори).

У дослідження не були включені жінки з:

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

У контрольну групу увійшли 93 пацієнтки з безплідністю, нормальною оваріальною відповіддю на стимуляцію та відсутністю критеріїв поганих відповідей.

Клінічне обстеження пацієнток проводили за спеціально розробленою анкетною, яка включала перш за все детальний збір анамнестичних даних. У всіх пацієнток ретельно вивчали анамнез – перенесені захворювання, стан менструальної та репродуктивної функцій, гінекологічний та соматичний статус.

Інфекційний скринінг жінок включав наступні етапи: мікроскопія вагінального мазка, посів вагінального вмісту для виявлення та оцінювання факультативно-анаеробної групи мікроорганізмів, діагностика інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПСПШ). Для вивчення стану мікробіоценозу піхви жінкам визначених груп проводили бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження вагінального вмісту (за показаннями). Для бактеріоскопічного аналізу мазків проводили фарбування останніх за Грамом з подальшою мікроскопією з імерсійним об'єктивом. Бактеріологічне дослідження піхвового вмісту виконували шляхом посіву матеріалу на поживні середовища: 5% кров'яний агар, цукровий бульйон, середовище Ендо. Посіви інкубували за температури 37 °С, продивляючись щоденно. За появи росту на щільних середовищах проводили підрахунок колоній різної морфології, урахуовуючи їхнє співвідношення. Негативний результат дослідження констатували за відсутності росту на всіх поживних середовищах протягом 72 год.

У рамках дослідження визначали особливості інфікування обстежуваних жінок, а саме – досліджували рівень концентрації IgM та IgG в сироватці крові до токсоплазми, вірусу простого герпесу 1, 2-го типів, цитомегаловірусу, краснухи та хламідії. Сироватку крові на наявність специфічних імуноглобулінів до зазначених збудників досліджували методом ІФА. Використовували імуноферментні тест-системи фірми “Novum diagnostica” (Німеччина) та стриповий імуноферментний аналізатор “Stat fax-300” (США) за довжиною хвилі 450 нм. Для виявлення специфічних антигенів збудників шляхом полімеразної ланцюгової реакції у зшкрібках з каналу шийки матки використовували люмінесцентні мікроскопи МЛ-2А, ЛЮМАМ-II. Метод дозволяв не тільки виявити наявність специфічного антигену у клітинах епітелію, але і його типове локалізацію у структурних елементах клітин.

Ультразвукове сканування проводили на апаратах PHILIPS ATL-HDI 4000, PHILIPS HD 11-XE. Ехографічно визначали топографію, розміри, контури, ехоструктуру матки (міометрія, ендометрія) та її придатків з визначенням об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів.

Підтвердження наявності хронічного ендометриту у жінок з факторами ризику та іншими неспецифічними ознаками проводили за допомогою визначення експресії маркера проліферації CD-138 імуногістохімічним методом – дослідження біоптату тканини ендометрія, міченої антитілами. Підґрунтям методу є принцип взаємодії «антиген – антитіло»: під час нанесення на зразок тканини антитіл утворюється комплекс, який завдяки міткам стає доступним для візуалізації.

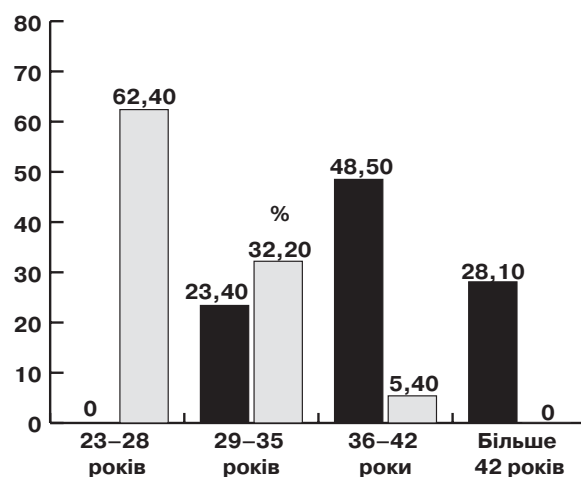
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток основної групи, що лікувалися з приводу безплідності, становив $38,6 \pm 3,9$ року, а саме: віком 29–35 років були 65 (23,4%) жінок, 36–42 роки – 135 (48,5%) та понад 42 роки – 78 (28,1%) жінок. У пацієнток контрольної групи середній вік становив $28,6 \pm 2,61$ року: віком 23–28 років були 58 (62,4%) жінок, 29–35 років – 30 (32,2%) та понад 36 років – 5 (5,4%) жінок (мал. 1).

Привертає увагу велика кількість жінок основної групи, хворих на безплідність, більш старшої вікової групи порівняно з контрольною групою пацієнток, що зумовлено одним з критеріїв відбору – «поганих відповідачів» до основної групи та клінічним перебігом безплідності.

Вивчення гінекологічного анамнезу та даних щодо перенесених оперативних втручань з приводу гінекологічної захворюваності у пацієнток основної групи заслуговувало на особливу увагу, оскільки вид, доступ та об'єм оперативного втручання мав велике значення для розуміння патогенезу зменшення оваріального резерву у пацієнток з безплідністю.

Щодо гінекологічного анамнезу, то основні гінекологічні захворювання у жінок досліджуваних груп представлені у табл. 1.



Мал. 1. Розподіл жінок досліджуваних груп за віком

Під час аналізу структури гінекологічних захворювань у жінок з безплідністю основної групи привертає увагу великий відсоток патології, переважно пов'язаної з інфекційним чинником, а саме – хронічний сальпінгофорит, виявлений в анамнезі у 154 (55,4%) жінок, кольпіт, цервіцит – у 76 (27,3%) пацієнток, у той час як у жінок контрольної групи відсоток запальних захворювань внутрішніх статевих органів також значний, але статистично вірогідно менший, ніж в основній групі: хронічний сальпінгофорит – у 28 (30,1%), кольпіт, цервіцит – у 17 (18,3%) жінок. Крім цього, значна кількість жінок з безплідністю як основної, так і контрольної групи скаржилася на наявність патології, пов'язаної з гормональним дисбалансом, а саме – аномальні маткові кровотечі в анамнезі – у 32 (11,5%) пацієнток в основній групі та 13 (13,9%) – у контрольній групі, кісти яєчників були в анамнезі 68 (25,5%) та 34 (36,6%) жінок відповідно по групах з достовірним перевищенням показників у пацієнток групи контролю. Міому матки діагностовано у 61 (21,9%) з «поганих відповідачів», генітальний ендометріоз (аденоміоз, ендометріодні кісти яєчників) – у 51 (18,3%) пацієнтки, що було статистично вірогідно у жінок основної групи. Апоплексія яєчника частіше спостерігалась у пацієнток групи контролю – 24 (25,8%) та у жінок основної групи виявлена в анамнезі у 62 (22,3%) випадках, позаматкова вагітність – у 14 (15,1%) та 32 (11,5%) жінок відповідно по групах. Гіперплазію ендометрія та поліпи зафіксовано у 48 (17,3%) випадках у «поганих відповідачів» та у 8 (8,6%) – у групі контролю.

Отже, у пацієнток основної групи зареєстровано статистично вірогідно більший відсоток захворювань внутрішніх статевих органів, переважно інфекційного генезу (сальпінгофорити, кольпіти, цервіцити, гіперплазія та поліпоз ен-

Таблиця 1

Структура гінекологічної патології досліджуваних груп, абс. число (%)

Нозологія	Основна група, n=278	Контрольна група, n=93
Хронічний сальпінгофорит	154 (55,4)*	28 (30,1)
Кольпіт, цервіцит, ерозія шийки матки	76 (27,3)*	17 (18,3)
Міома матки	61 (21,9)*	14 (15,1)
Генітальний ендометріоз	51 (18,3)*	11 (11,8)
Кісти яєчників	68 (24,5)*	34 (36,6)
Аномальні маткові кровотечі	32 (11,5)	13 (13,9)
Апоплексія яєчника	62 (22,3)	24 (25,8)
Позаматкова вагітність	32 (11,5)	14 (15,1)
Гіперплазія, поліпи ендометрія	48 (17,3)*	8 (8,6)

Примітка. * – Основна група/група порівняння (p<0,05).

Объём оперативных вмешательств у пациенток исследуемых групп, абс. число (%)

Объём операции	Основная группа, n=278	Контрольная группа, n=93
Операции на маточных трубах:		
• сальпингоооариолизис	24 (8,6)	7 (7,5)
• сальпингоэостомия	14 (5,0)	6 (6,4)
• тубектомия	29 (10,4)	13 (13,9)
Операции на яичниках:		
• резекция яичников	23 (8,3)*	4 (4,3)
• энуклеация кист яичников	33 (11,9)*	5 (5,4)
• овариоэектомия (аднексэектомия)	9 (3,2)	-
Операции на матце:		
• консервативная миомэектомия	15 (5,4)	-
Коагуляция вогнищ эндометриэу	7 (2,5)	2 (2,1)
Гистерорезектоскопии, вишкребання стенок п/матки, РВА	98 (35,2)*	16 (17,2)

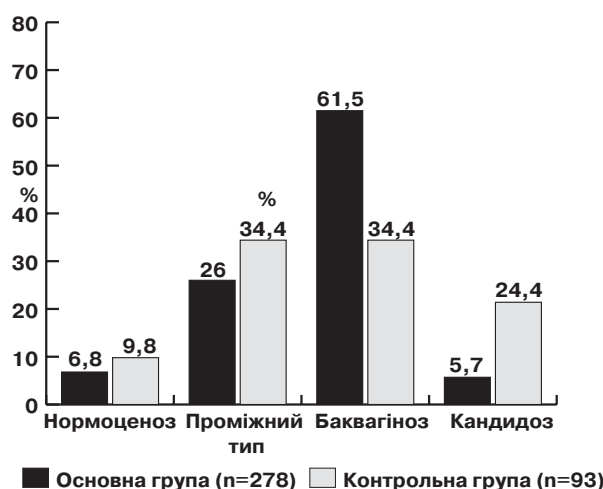
Примітка. * – Основная группа/группа порівняння (p<0,05).

дометрия), що дозволяє припустити, що одним з чинників як поганой відповіді яєчників на стимуляцію, так і відсотку імплантациі та настання вагітності можуть бути запальні захворювання статевих органів.

Хірургічні операції на внутрішніх статевих органах в анамнезі відзначали 84 (30,2%) пацієнтки основної групи, яким було проведено у загальній кількості 134 оперативних втручання. Крім цього, у 98 (35,2%) випадках зафіксовано втручання у порожнину матки з приводу різних гіперпластичних процесів та штучних переривань вагітності. У той самий час у жінок з безплідністю групи контролю оперативні втручання на органах малого таза виконували у 15 (16,1%) випадках та у 16 (17,2%) – втручання у порожнину матки (табл. 2).

Отже, вивчення об'єму оперативних втручання встановило, що найбільш часто у жінок з безплідністю основної групи виконували операції на яєчниках, загальна кількість яких становила 65 (23,4%). При цьому, оцінюючи обґрунтованість хірургічного втручання, тільки у кожному другому випадку пацієнтка отримала результати гістологічного дослідження, що підтверджували наявність у видаленій тканині яєчника ендометриодних кіст, тератом, серозних цистаденом, в інших випадках результати дослідження матеріалу свідчили про наявність функціональних кіст або були відсутні зовсім. У пацієнток групи контролю оперативні втручання переважно виконували на маткових трубах (27,8%) зі значно меншим відсотком втручання у порожнину матки – 17,2% порівняно з жінками основної групи.

У жінок з безплідністю як основної групи, так і групи контролю спостерігалася значне зниження частоти висівання молочнокислих бактерій. Так, *Lactobacillus* spp. у нормальній концентрації у жінок основної групи спостерігалися лише у 115 (41,3%) випадках, а *Lactococcus* spp. – у 102 (36,7%), що було приблизно зіставним з жінками групи контролю – 43 (46,2%) та 37 (39,8%) відповідно. У значної кількості жінок обох груп діагностовано збільшення кількості штамів факультативно – анаеробних бактерій у концентраціях, що перевищували нормативні показники. *Corynebacterium* spp. висівали у 178 (64,0%) випадках у жінок основної групи та у 52 (55,9%) – у пацієнток контрольної групи; *Enterococcus* spp. – у 191 (68,7%) та 58 (62,4%) випадках відповідно по групах; *Enterobacteriaceae*, у тому числі *E. coli*, виявлено у 213 (76,6%) жінок – «поганих відповідачів» та 56 (60,2%) пацієнток контрольної групи. У 16 (5,7%) випадках визначали *Candida albicans*; *Gardnerella vaginalis* – у 171 (61,5%) випадку – в основній групі. У жінок групи контролю значно частіше висівали *Candida albicans* – 20 (21,4%) випадків, у той час як *Gardnerella vaginalis* – у 32 (34,4%). У жінок основної групи спостерігався більший відсоток висівання стафілоко-



Мал. 2. Мікробіологічна характеристика біоценозу піхви жінок досліджуваних груп (p<0,05)

ків і стрептококів та різноманітність їхніх штамів. Наявність умовно-патогенної мікрофлори діагностовано у 129 (46,4%) жінок.

Отже, під час аналізу складу вагінального біотопу у пацієнток досліджуваних груп встановлено, що у жінок основної групи у статистично вірогідній більшості випадків спостерігався бактеріальний вагіноз (дисбіоз), а саме – у 216 (61,5%) випадках, у 16 (5,7%) жінок діагностований вагінальний кандидоз. У 171 (35,2%) жінки виявлено нормальний мікробний пейзаж піхви: у 19 (6,8%) випадках спостерігався нормоценоз, у 27 (26%) – проміжний тип біоценозу, який вважається варіантом норми та характеризується помірним зменшенням кількості лактобактерій, наявністю грампозитивних коків, грамнегативних паличок, епітеліальних клітин, лейкоцитів. У контрольній групі у 9 (9,8%) жінок діагностований нормоценоз, проміжний тип – у 32 (34,4%), бактеріальний вагіноз виявлено у 32 (34,4%), кандидоз – у 20 (21,4%) випадках (мал. 2).

Під час аналізу показників накопичення антигенів вірусів у слизовій оболонці шийки матки та епітеліальній піхви жінок досліджуваних груп встановлено наявність незначного відсотка вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типів – 8,9 % як у пацієнток основної групи, так і у жінок контрольної групи, де фіксували поодинокі випадки інфікування вірусом герпесу, а саме – 7 (7,5%) випадків, у допустимих кількісних значеннях. Під час дослідження крові на рівень концентрації IgM та IgG виявлено підвищені концентрації IgG до *Toxoplasma*

Результати ехографічного обстеження ендометрія у жінок досліджуваних груп, абс. число (%)

УЗ-параметри	Основна група, n=278	Контрольна група, n=93
Тонкий ендометрій	65 (23,4)*	9 (9,6)
Нормальний ендометрій	194 (69,8)*	81 (85,1)
Гіперплазований ендометрій	19 (6,8)*	5 (5,3)
Мікрополіпоз	7 (2,5)	-
Серозометра	4 (1,4)	-

Примітка. * – Основна група/група порівняння (p<0,05).

gondii в обох групах пацієнок – у 117 (42,1%) жінок в основній групі та у 37 (39,7%) – у групі контролю. Цитомегаловірусна інфекція у хронічній формі виявлена у 28 (10,1%) пацієнок – «поганих відповідачів» та вірус краснухи діагностовано 26 (9,3%) випадках.

Отримані дані свідчать, що у цілому видовий склад виділеної мікрофлори у жінок з безплідністю обох досліджуваних груп представлений мікроорганізмами, які не спричинюють у нормі запальних змін піхви і набувають патогенної дії тільки за умов порушення мікроекології статевих шляхів за рахунок зміни їхніх якісних та кількісних показників.

Під час проведення ультразвукового дослідження крім визначення маркерів оваріального резерву для вибору оптимальної тактики контрольованої стимуляції яєчників звертали увагу на товщину та структуру ендометрія як показника успішності імплантації ембріона. Так, у жінок основної групи привертала на себе увагу варіабельність товщини ендометрія на 22–24-й день менструального циклу. У 194 (69,8%) пацієнок основної групи зафіксовані нормальна товщина та структура ендометрія (М-ехо – 0,91±0,15 см), у 65 (23,4%) жінок товщина ендометрія у секреторній фазі циклу була дещо меншою (М-ехо – 0,76±0,01 см) та у 19 (6,8%) – перевищувала нормальні значення (М-ехо – 1,6±0,2 см), при цьому у 7 (2,5%) випадках виявлено ознаки мікрополіпозу та у 4 (1,4%) – рідину у порожнині матки. У жінок групи контролю у 9 (9,6%) випадках товщина ендометрія була дещо меншою та у 5 (5,3%) спостерігався гіперплазований ендометрій (табл. 3).

Отже, у 95 (34,1%) пацієнок основної групи та у 14 (14,9%) – групи порівняння виявлено опосередковані ультразвукові ознаки хронічного ендометриту, що вимагало проведення діагностично-лікувальної гістероскопії та імуногістохімічного дослідження біоптату ендометрія на визначення експресії маркера проліферації CD-138 для підтвердження діагнозу та розроблення подальшої тактики лікування.

Під час проведення діагностично-лікувальної гістероскопії пацієнткам досліджуваних груп з УЗ-ознаками хронічного ендометриту встановлено наявність мікрополіпозу у 17 (23,9%) випадках, набряк строми – у 18 (25,3%), локальної або дифузної гіперемії ендометрія – у 36 (50,8%) жінок основної групи та у 3 (3,2%) жінок контрольної групи. У 71 (25,6%) жінок – «поганих відповідачів» та у 3 (3,2%) пацієнок з нормальною оваріальною відповіддю за даними імуногістохімічного дослідження підтверджено діагноз хронічного ендометриту.

Для лікування діагностованого патологічного стану 74 (100%) жінкам досліджуваних груп було запропоновано наступну схему лікування: доксициклін 100 мг 2 рази на добу, курс – 14 діб, неоміцину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО – по Івагінальній свічці 1 раз на добу, курс – 10 діб та диклофенак 100 мг ректально 5 діб з повторним проведенням імуногістохімічного дослідження біоптату ендометрія для визначення експресії маркера проліферації CD-138 через 2–3 міс. Так, у 50 (67,5%) випадках у жінок з хронічним ендометритом не виявлено проліферації CD-138 після проведеного лікування.

Двадцять чотирьом (32,5%) пацієнткам з безплідністю, резистентним до попередньої антибактеріальної терапії, призначали наступну схему лікування: цефотаксим 2,0 внутрішньовенно краплинно на 200 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу, гентаміцин 80 мг 3 рази на добу внутрішньом'язово, метронідазол 100 мл на добу внутрішньовенно краплинно та диклофенак 100 мг ректально 1 раз на добу, курс лікування становив 7 діб. Через 3 міс після проведеного лікування експресія маркера проліферації CD-138 під час дослідження пайпель-біоптату ендометрія діагностована лише у 5 (6,7%) пацієнок, які потребували більш ретельного обстеження та розроблення індивідуальної тактики при застосуванні ДРТ.

ВИСНОВКИ

Отже, у результаті проведеного дослідження серед жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій виявлений значний відсоток наявності хронічного ендометриту (25,6%), що значно ускладнює подолання безплідності у даній когорти жінок.

Факторами ризику виникнення даного патологічного стану є перенесені захворювання статевих органів в анамнезі – 55,4%, оперативні втручання на органах малого таза – 30,2%, внутрішньоматкові маніпуляції – 35,2% як з лікувальною метою, так і у випадках штучного переривання вагітності, та зміна якісного і кількісного складу біоптату піхви у бік переважання анаеробних мікроорганізмів з виникненням бактеріального вагінозу – 61,5%.

Діагностичними критеріями хронічного ендометриту у жінок з безплідністю є мікрополіпоз – 23,9%, набряк строми – 25,3%, локальна та дифузна гіперемія ендометрія, виявлені під час гістероскопічного обстеження, – 50,8% та висока експресія маркера проліферації CD-138 за результатами імуногістохімічного дослідження пайпель-біоптату ендометрія.

Запропонована схема лікування хронічного ендометриту першої лінії – доксициклін 100 мг 2 рази на добу, курс – 14 діб, неоміцину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО – по Івагінальній свічці 1 раз на добу 10 діб та диклофенак 100 мг ректально 5 діб – мала ефективність у 67,5% випадків. У пацієнок, резистентних до попередньої антибактеріальної терапії, при призначенні схеми лікування другої лінії – цефотаксим 2,0 внутрішньовенно краплинно на 200 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу, гентаміцин 80 мг 3 рази на добу внутрішньом'язово, метронідазол 100 мл на добу внутрішньовенно краплинно та диклофенак 100 мг ректально 1 раз на добу протягом 7 діб – спостерігалася ефективність у 79,1% випадків.

Отже, хронічний ендометрит є недооціненою патологією з точки зору репродуктивних втрат та ефективності програм ДРТ у жінок з безплідністю. Основними методами діагностики даного патологічного стану є гістероскопія та визначення експресії маркера проліферації CD-138 під час дослідження пайпель-біоптату ендометрія, особливо у жінок з інфекційними захворюваннями внутрішніх статевих органів, оперативними втручаннями на органах малого таза та внутрішньоматковими маніпуляціями, а також неефективними спробами лікування безплідності у клініці ЕКЗ.

Клиническое значение хронического эндометрита у женщин со сниженным ответом на стимуляцию яичников в программе экстракорпорального оплодотворения

Г.В. Стрелко, В.В. Уланова

Цель исследования: определение частоты выявления, факторов риска, диагностических критериев хронического эндометрита у женщин со сниженным ответом на стимуляцию яичников с исследованием эффективности предложенных схем лечения данного патологического состояния.

Материалы и методы. Проведено исследование клинического значения диагностики хронического эндометрита у 278 женщин (основная группа) со сниженным овариальным ответом на стимуляцию яичников для разработки индивидуальных подходов к преодолению бесплодия у данной категории пациенток с учетом не только овариального резерва, но и состояния эндометрия, оцененного при помощи клинических, инструментальных и лабораторных методов, для достижения успешной имплантации и развития беременности. В контрольную группу вошли 93 пациентки с бесплодием, нормальным овариальным ответом на стимуляцию и отсутствием критериев плохих ответов.

Результаты. В результате проведенного исследования среди женщин со сниженным овариальным ответом в клинике ЭКО наблюдалось наличие большой доли наличия хронического эндометрита, что значительно усложняет преодоление бесплодия. Факторами риска возникновения данного патологического состояния являются перенесенные заболевания половых органов инфекционного генеза в анамнезе, оперативные вмешательства на органах малого таза, внутриматочные манипуляции. Диагностическими критериями хронического эндометрита у женщин с бесплодием являются микрополипоз, отек стромы, локальная и диффузная гиперемия эндометрия, выявленные при гистероскопическом исследовании, и высокая экспрессия маркера пролиферации CD-138 по результатам иммуногистохимического исследования пайпель-биоптата эндометрия.

Заключение. Схема лечения хронического эндометрита первой линии – доксициклин 100 мг 2 раза в день, курс – 14 дней, неомицина сульфат 35 000 МЕ, полимиксина В сульфат 35 000 МЕ, нистатин 100 000 МЕ – по 1 вагинальной свече 1 раз в день 10 дней и диклофенак 100 мг ректально 5 дней – имеет эффективность в 67,5% случаев. У пациенток, резистентных к предыдущей антибактериальной терапии, при назначении схемы лечения второй линии – цефотаксим 2,0 внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора 1 раз в день, гентамицин 80 мг 3 раза в день внутримышечно, метронидазол 100 мг в день внутривенно капельно и диклофенак 100 мг ректально 1 раз в день 7 дней – эффективность лечения хронического эндометрита достигала 79,1% случаев.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, сниженный овариальный ответ, вспомогательные репродуктивные технологии.

Clinical significance of chronic endometritis in poor responder`s patients underg art programs

G.V. Strelko, V.V. Ulanova

The objective: determination of the frequency of detection, risk factors, diagnostic criteria for chronic endometritis in poor responders patients in ART cycles with the study of the effectiveness of the proposed regimens for the treatment of this pathological condition.

Materials and methods. A clinical study of the diagnosis of chronic endometritis in in poor responders patients have been conducted to develop individual approaches to overcoming infertility in a given cohort of women, taking into account not only the ovarian reserve, but also the endometrial status, assessed by clinical, instrumental and laboratory research methods, for achievement of successful implantation and ongoing pregnancy.

The control group of women included 93 patients with infertility, a normal ovarian response to stimulation and lack of criteria for bad defendants.

Results. As a result of a study conducted in poor responders patients, there is a significant percentage of the presence of chronic endometritis, which greatly complicates the overcoming of infertility. Risk factors for the occurrence of this pathological condition are genital tract infections, surgical intervention, intrauterine manipulations. Diagnostic criteria for chronic endometritis in women with infertility are micropolyps, stomach edema, local and diffuse congestion of the endometrium during hysteroscopic examination and high expression of the immunohistochemical marker CD-138.

Conclusion. The treatment protocol of the first line of chronic endometritis – doxycillin 100 mg 2 times a day 14 days, neomycin sulfate 35 000 MU, polymyxin B sulfate 35 000 MU, nystatin 100 000 MU for 1 suppositorium 1 time per day for 10 days and diclofenac 100 mg rectally for 5 days – is effective in 67,5% of cases. In patients who are resistant to previous antibiotic therapy, the second line treatment regimen is – cefotaxime 2.0 i/v 1 time per day, gentamycin 80 mg 3 times a day in / m, metronidazol 100 ml per day i / v, and diclofenac 100 mg rectally once daily for 7 days – the effectiveness of the treatment of chronic endometritis reached 79.1% of the cases.

Key words: chronic endometritis, infertility, poor responders, ART.

Сведения об авторе

Стрелко Галина Владимировна – Медицинский центр «Семейный источник», 04053, г. Киев, ул. Кудрявская, 31-33; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 547-66-65. E-mail: gstrelko@gmail.com

Уланова Вероника Валерьевна – Медицинский центр «Семейный источник», 04053 г. Киев, вул. Кудрявская, 31-33; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 324-25-42, E-mail: ulanova.v@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ищенко Л.С. Клинико-морфологические аспекты и пути оптимизации терапии хронического эндометрита: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва. 2007; 23 с.
- Серебrenникова К.Г., Лапшихин А.А., Кузнецова Е.П. и др. Хронический эндометрит. Особенности подготовки к программам ВРТ // Репродуктивные технологии сегодня и завтра. Материалы XXI международной конференции Российской ассоциации репродукции человека. – СПб, 2011. – С. 65–67.
- Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 224 с. ISBN 978–5–98322–729–3.
- Сидорова И.С., Макаров И.О., Уланова А.Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция). Акушерство, гинекология и репродукция. 2010; 3: 21–24.
- Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: Руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010:64.
- Шешукова Н.А., Макаров И.О., Овсянникова Т.В. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 3: 10–15.
- Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Эндометриальная дисфункция: Алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования // Журнал акушерства и женских болезней. 4/2015.
- Buckley C. H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. Arnold. 2002:264.
- Eckert L. O., Hawes S. E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002;186(4):690-695.
- Шешукова Т.В. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 3: 10–15.
7. Толлибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Эндометриальная дисфункция: Алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования // Журнал акушерства и женских болезней. 4/2015.
8. Buckley C. H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. Arnold. 2002:264.
9. Eckert L. O., Hawes S. E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002;186(4):690-695.
10. Clin Exp Reprod Med 2016;43(4):185-192 Chronic endometritis and infertility Hyun Jong Park1, You Shin Kim2, Tae Ki Yoon2, Woo Sik Lee2.
10. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Garipey G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. Fertil Steril 2016;105:106-10.
11. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? Fertil Steril 2004;82: 799-804.
12. Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, Ghaffarpasand F, Tavana Z. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;155:217-20.

Статья поступила в редакцию 21.05.2018

Стресорна реакція у жінок з безплідністю, оперованих на придатках матки у плановому та ургентному порядку

А.Є. Дубчак^{1,2}, О.В. Мілевський¹, Н.М. Обейд³

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України ім. академіка О.М. Лукьянкової», м. Київ

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

³КУ «Центральна міська лікарня № 1», м. Житомир

Мета дослідження: вивчення психоемоційного стану у жінок з безплідністю, яким було проведено хірургічне лікування на придатках матки у плановому та ургентному порядку.

Матеріали та методи. Було обстежено 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%) обстеженим основної групи (1-а група); в ургентному порядку хірургічне лікування було проведено 44 (36,7%) пацієнткам основної групи (2-а група). Залежно від доступу – лапароскопія (ЛС) з використанням монополярної або біполярної електрохірургії була проведена у 54 жінок 1-ї групи та у 24 пацієнток 2-ї групи, а лапаротомія (ЛТ) – у 22 пацієнток 1-ї групи та у 20 – 2-ї групи. У контрольну групу увійшли 20 пацієнток з реалізованою репродуктивною функцією без наявності безплідності (3-я група). Двадцять жінок репродуктивного віку з безплідністю без оперативного втручання увійшли у групу порівняння (4-а група).

Результати. Вивчено вплив хірургічного лікування на придатках матки у 120 жінок з безплідністю на психоемоційний стан залежно від плановості оперативного втручання. У жінок, яким було проведено хірургічне лікування в ургентному порядку, виявлено, що виражена депресивність і невротичні прояви тісно пов'язані з порушенням сну, зниженням настрою, плаксивістю, подразливістю.

Заключення. Через місяць після оперативного втручання виявлено зниження рівнів депресії, тривожності, нервозності, що свідчить про позитивні зміни у психічному стані пацієнток та покращання стану внутрішнього комфорту у результаті відновлення соматичного благополуччя, підвищення впевненості в собі. Це є результатом косметичного ефекту та органозберігального хірургічного лікування.

Ключові слова: безплідність, операції на придатках матки, психоемоційний стан.

Стрес є неодмінною складовою частиною повсякденного життя людини, але він значно відрізняється за своїми глибиною, силою, тривалістю та вираженістю дії на організм у різних ситуаціях. Найчастішим патогенетичним чинником порушення центральних механізмів регуляції і, як наслідок, фазового десинхронізму гормональної секреції у репродуктивній системі більшість авторів називають тривалі негативні емоції, психічне напруження та стрес [1–5]. Крім цього, хронічний стрес і супутній вторинний імунодефіцит, розлад адаптації значно погіршують прогноз гінекологічних нейроендокринних синдромів у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку гормонозалежних пухлиноподібних утворень та

метаболических порушень [1–3]. Стрес, особливо той, що спричинений безплідними зусиллями, призводить до фрустрації і залишає після себе необоротні «хімічні рубці».

Хірургічні втручання за сукупністю своїх чинників (психоемоційне напруження, доступ і розмір операційної рани, характер операції, крововтрата, тривалість втручання і наркозу, медикаментозні засоби, продукти пошкоджених і некротизованих тканин та ін.) здійснюють виражений стресорний вплив на стан цілісного макроорганізму [6–10].

За останні десятиліття в оперативній гінекології проведено дослідження, які дозволили визначити характер розгортання адаптаційних реакцій у саногенетичний (неускладнений) післяопераційний період, а також розробити способи прогнозування та профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом, після планових лапаротомічних і лапароскопічних операцій не тільки із застосуванням антибіотиків, а й імуномодулювальних препаратів, що підвищують захисно-компенсаторні можливості макроорганізму [6, 9, 11, 12].

Вплив будь-якого соматичного захворювання на психоемоційний стан не викликає сумнівів у клініцистів [13, 14]. Самооцінювання хворими впливу захворювання на їхній соціальний статус є суттєвою частиною «внутрішньої картини хвороби», а отже, і головною точкою докладання психотерапевтичного впливу на пацієнта у процесі його реабілітації [15, 16].

На психологічний стан хворих після операції, періоду відновлення і повернення до активного життя впливають не стільки побоювання і сумніви, скільки фактичний соматичний, вегетативний і нейроендокринний статус, реальний досвід відносин у психосексуальній сфері [14–17].

Мета дослідження: вивчення психоемоційного стану у жінок з безплідністю, яким було проведено хірургічне лікування на придатках матки у плановому та ургентному порядку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

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. обстежено 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%) обстеженим основної групи (1-а група); в ургентному порядку хірургічне лікування було проведено 44 (36,7%) пацієнткам основної групи (2-а група). Залежно від доступу – лапароскопія (ЛС) з використанням монопо-

Психологічні особливості обстежених жінок груп дослідження

Скарги	Психологічна особливість	Група обстежених							
		1-а, n=76		2-а, n=44		3-я, n=20		4-а, n=20	
		Абс. число.	%	Абс. число.	%	Абс. число.	%	Абс. число.	%
Психологічні скарги	Тривожність	38	50 ^{*^} α	35	72,5 [^] α	2	10,0	3	15,0
	Порушення сну	61	80,1 [^] α	37	84,10 [^] α	1	5,0 α	4	20,0
	Зниження настрою	65	85,5 ^{*^} α	40	90,9 [^] α	1	5,0 α	4	20,0
	Плаксивість	53	69,7 ^{*^} α	33	75,0 [^] α	2	10,0	2	10,0
	Зниження життєвого тону	55	72,4 ^{*^} α	13	29,5 [^]	1	5,0 α	3	15,0
	Психосексуальні розлади	49	64,5 ^{*^} α	5	11,4 [^]	-	-	3	15
	Подразливість	57	75,0 ^{*^} α	19	43,2 [^] α	1	5,0 α	4	20,0
	Зниження апетиту	45	59,2 ^{*^} α	9	20,5 [^] α	-	-	1	5,0
Рівень тривожності	Підвищений	54	71,1 ^{*^}	14	95,0 [^] α	1	5,0 α	6	30,0
	Нормальний	21	27,6 ^{*^}	1	2,31 [^] α	18	90,0 α	12	60,0
	Знижений	1	1,3	-	-	1	5,0	2	10,
Рівень депресії	Підвищений	56	73,7 [*]	41	93,2 [^] α	1	5,0 α	5	25,0
	Відсутній	20	26,3 [*]	3	6,8 [^] α	19	95,0 α	15	75,0

Примітки: 1. * – різниця достовірна стосовно показників 2-ї групи (p<0,05); 2. ^ – різниця достовірна стосовно показників 3-ї групи (p<0,05); 3. α – різниця достовірна стосовно показників 4-ї групи (p<0,05).

лярної або біполярної електрохірургії була проведена у 54 жінок 1-ї групи та у 24 пацієнок 2-ї групи, а лапаротомія (ЛТ) – у 22 пацієнок 1-ї групи та у 20 – 2-ї групи.

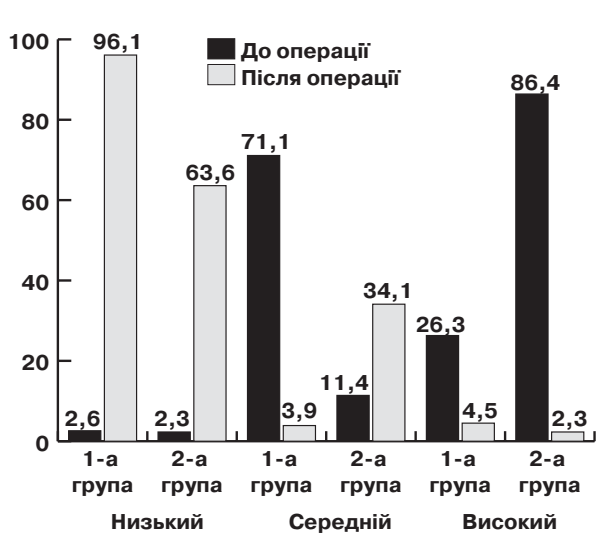
У контрольну групу увійшли 20 пацієнок з реалізованою репродуктивною функцією без наявності безплідності (3-я група). Двадцять жінок репродуктивного віку з безплідністю без оперативного втручання увійшли у групу порівняння (4-а група).

В обстежених жінок збирали психологічний анамнез, оцінювали психологічний статус – для цього використовували метод психологічного інтерв'ю. За допомогою анкетування визначали мотиваційну спрямованість. Оцінювання особистісної тривожності та ступеня реактивності проводили з використанням тесту Спілбергера–Ханіна, критерієм високих показників якого була сума більше 46 балів, середніх – від 31 до 45 балів, низьких – від 0 до 30 балів [17].

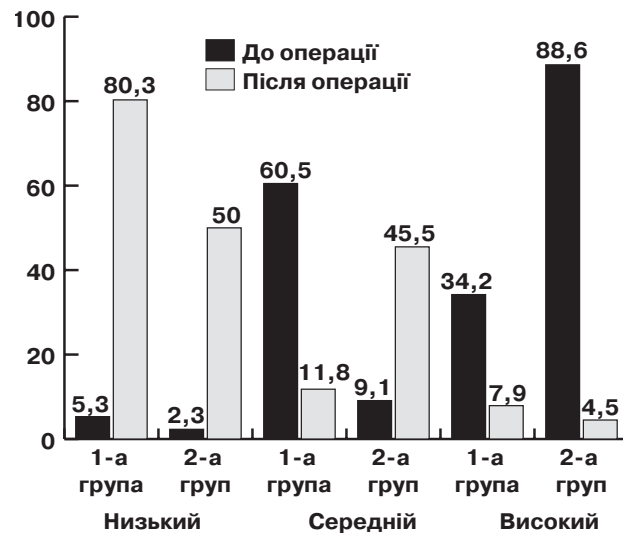
Характер самооцінювання жінок вивчали за методикою САН (самопочуття, активність, настрій) [18]. Шкала реактивної та особистісної тривожності Спілбергера–Ханіна використана з метою визначення тривожності як властивості особистості і як стану у певний момент в минулому, теперішньому та майбутньому. Оцінювання психоемоційного стану хворих проводили до і після оперативного лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У більшості обстежених жінок 1-ї групи під час вивчення психоемоційного стану до операції серед скарг частіше фіксували тривожність, порушення сну, зниження настрою, плаксивість, зниження життєвого тону, психоемоційні розлади, подразливість, зниження апетиту, що характерно для стану психологічної дезадаптації (табл. 1).



Мал. 1. Рівень реактивної тривожності в обстежених пацієнок, %



Мал. 2. Рівень особистісної тривожності в обстежених пацієнок, %

Реактивна та особистісна тривожність в обстежених жінок залежно від операційного доступу, абс. число (%)

Вид тривожності	Ступінь тривожності	Операційний доступ			
		ЛС		ЛТ	
		1-а група, n=54	2-а група, n=24	1-а група, n=22	2-а група, n=20
Особистісна	Помірний	36 (66,7)**^	11 (45,8)°	10 (45,5)*	6 (30,0)
	Високий	18 (33,3)**^	13 (54,2)°	12 (54,5)*	14 (70,0)
Реактивна	Помірний	38 (70,4)**^	14 (58,3)°	13 (59,1)*	7 (35,0)
	Високий	16 (29,6)**^	10 (41,7)°	9 (40,9)*	13 (65,0)

Примітки: 1. * – різниця достовірна між показниками 1-ї та 2-ї груп (p<0,05); 2. ^ – різниця достовірна між показниками 1-ї групи (p<0,05); 3. ° – різниця достовірна між показниками 2-ї групи (p<0,05).

Вид тривожності в обстежених жінок у процесі лікування, абс. число (%)

Вид тривожності	Ступінь тривожності	Операційний доступ							
		ЛС				ЛТ			
		1-а група, n=54		2-а група, n=24		1-а група, n=22		2-а група, n=20	
		До операції	Після операції	До операції	Після операції	До операції	Після операції	До операції	Після операції
Особистісна	Низький	-	68 (89,5)	-	36 (81,8)	-	63 (82,9)	-	30 (68,2)
	Помірний	36 (66,7)**^	6 (7,9)^	11 (45,5)**^	5 (11,4)^	10 (45,5)*	9 (11,8)	6 (80,0)*	9 (20,5)
	Високий	18 (33,3)**^	2 (2,6)	13 (54,2)**^	3 (6,8)^	12 (54,5)*	4 (5,3)	14 (70,0)*	5 (11,9)
Реактивна	Низький	-	70 (92,1)	-	39 (88,6)	-	67 (88,2)	-	35 (79,6)
	Помірний	38 (70,4)**^	5 (6,6)^	14 (58,3)**^	3 (6,8)^	13 (59,1)*	7 (9,2)	7 (35,0)*	6 (13,6)
	Високий	16 (29,6)**^	1 (1,3)	10 (41,7)**^	2 (4,6)	3 (49,9)*	2 (2,6)	13 (65,0)*	3 (6,8)

Примітки: 1. * – різниця достовірна стосовно показників до та після операції (p<0,05); 2. ^ – різниця достовірна стосовно показників даної групи залежно від операційного доступу (p<0,05).

Більшість обстежених 2-ї групи відзначали тривожність, порушення сну, зниження настрою, плаксивість.

Як видно з табл. 1, виявлено багато відмінностей за шкалами тривожності, подразливості, емоційної лабільності. Жінкам основної групи притаманний депресивний фон настрою стосовно контрольної групи та групи порівняння. Виражена депресивність і невротичні прояви тісно пов'язані у жінок, яким було проведено хірургічне лікування в ургентному порядку, з порушенням сну, зниженням настрою, плаксивістю, подразливістю.

Під час оцінювання результатів тестування за шкалою Спілбергера–Ханіна до оперативного лікування у 1-ї та 2-ї групах визначали різні рівні реактивної тривожності (мал. 1).

У 71,1% (54/76 пацієнток) жінок 1-ї групи відзначали переважно помірний ступінь реактивної тривожності до операції (44,2±1,6), у 86,4% (38/44 пацієнток) жінок 2-ї групи – високий ступінь тривожності (63,1±2,7). Після операції було виявлено зниження високих та середніх значень реактивної тривожності в обох групах, хоча у 2-ї групі середній рівень тривожності відзначали у 34,1% (15/44 пацієнток) обстежених (див. мал. 1).

Особистісну тривожність, що характеризує наявність невротичного конфлікту з емоційними і невротичними зривами, у 60,5% (46/76) пацієнток 1-ї групи до операції переважно визначали помірною ступеня (43,7±1,9), у 88,6% (39/44) жінок 2-ї групи – високою ступеня (64,5±2,3) (мал. 2). Після оперативного лікування показники особистісної тривожності помірно змістилися у бік переважання низького та помірною ступеня у пацієнток обох груп.

Оцінювання реактивної та особистісної тривожності в обстежених обох груп залежно від оперативного втручання на яєчниках та маткових трубах не виявило відмін-

ностей. У той самий час зафіксовано відмінності залежно від оперативного доступу. Було відзначено, що високий ступінь особистісної тривожності частіше діагностували у 14 (70,0%) жінок 2-ї групи, оперованих лапаротомним доступом, і збільшення кількості хворих 2-ї групи (30,0%) із середнім ступенем особистісної тривожності серед пацієнток, оперованих лапароскопічним доступом (табл. 2). Це можна пояснити менш травматичним способом проведення оперативного лікування та наявністю косметичного ефекту [17].

Після оперативного лікування виявлено зменшення кількості пацієнток з реактивною і особистісною тривожністю середнього та високого ступеня незалежно від оперативного доступу (табл. 3).

ВИСНОВКИ

У пацієнток з безплідністю перед операцією на придатках матки відзначено різні ступені особистісної та реактивної тривожності, що певною мірою залежать від плановості операції, передбачуваного операційного доступу.

У жінок, яким було проведено хірургічне лікування в ургентному порядку, виявлено, що виражена депресивність і невротичні прояви тісно пов'язані з порушенням сну, зниженням настрою, плаксивістю, подразливістю.

Зниження рівнів депресії, тривожності, нервозності через місяць після оперативного втручання свідчить про позитивні зміни у психічному стані пацієнток та покращання стану внутрішнього комфорту у результаті відновлення соматичного благополуччя, підвищення впевненості в собі. Підвищення активності сприяє відновленню звичного соціально-психологічного стереотипу поведінки, у тому числі і в сексуальній сфері.

Стрессорные реакции у женщин с бесплодием, оперированных на придатках матки в плановом и urgentном порядке**А.Е. Дубчак, А.В. Милевский, Н.Н. Обейд**

Цель исследования: изучение психоэмоционального состояния у женщин с бесплодием, которым было проведено хирургическое лечение на придатках матки в плановом и urgentном порядке.

Материалы и методы. Были обследованы 120 женщин репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и доброкачественными образованиями яичников, внематочной беременностью, которым проведено органосохраняющее оперативное вмешательство на придатках матки (основная группа). В плановом порядке хирургическое лечение было проведено 76 (63,7%) обследованным основной группы (1-я группа); в urgentном порядке хирургическое лечение было проведено 44 (36,7%) пациенткам основной группы (2-я группа). В зависимости от доступа – лапароскопия (ЛС) с использованием монополярной или биполярной электрохирургии была проведена у 54 женщин 1-й группы и у 24 пациенток 2-й группы, а лапаротомия (ЛТ) – у 22 пациенток 1-й группы и у 20 – 2-й группы.

В контрольную группу вошли 20 пациенток с реализованной репродуктивной функцией без наличия бесплодия (3-я группа). Двадцать женщин репродуктивного возраста с бесплодием без оперативного вмешательства вошли в группу сравнения (4-я группа).

Результаты. Изучено влияние хирургического лечения на придатках матки у 120 женщин с бесплодием на психоэмоциональное состояние в зависимости от плановости оперативного вмешательства. У женщин, которым было проведено хирургическое лечение в urgentном порядке, установлено, что выраженная депрессивность и невротические проявления тесно связаны с нарушением сна, снижением настроения, плаксивостью, раздражительностью.

Заключение. Через месяц после оперативного вмешательства выявлено снижение уровней депрессии, тревожности, нервозности, что свидетельствует о положительных изменениях в психическом состоянии пациенток и улучшении состояния внутреннего комфорта в результате восстановления соматического благополучия, повышения оптимистичности и уверенности в себе. Это является результатом косметического эффекта и органосохраняющего хирургического лечения.

Ключевые слова: бесплодие, операции на придатках матки, психоэмоциональное состояние.

Stress reactions in women with infertility, operated on the uterine appendages in a planned and urgent order**A.E. Dubchak, O.V. Milevskiy, N.M. Obeid**

The objective: the study of the psychoemotional state in women with infertility, who underwent surgical treatment on the uterine appendages in the planned and urgent order.

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 (the main group) were examined. Planned surgical treatment was performed in 76 (63.7%) of the examined main group (group 1); In urgent order, 44 (36.7%) patients of the main group (the second group) underwent surgical treatment. Depending on the access, laparoscopy (LP) with the use of monopolar or bipolar electrocoagulation was performed in 54 women of the 1st group and in 24 patients of the 2nd group, and laparotomy (LT) in 22 patients of the 1st group and in 20 patients - 2nd group.

The control group included 20 patients with reproductive function without infertility (3rd group). Twenty women of reproductive age with infertility without surgery entered the comparison group (group 4).

Results The article examines the effect of surgical treatment on the uterine appendages in 120 women with infertility on the psychoemotional state depending on the planned nature of the surgical intervention. Women who underwent surgical treatment in urgent order found that pronounced depression and neurotic manifestations are closely related to sleep disturbances, decreased mood, crying, irritability.

Conclusion. A month after surgery, depression, anxiety, nervousness decreased, which indicates positive changes in the mental state of patients and an improvement in the state of internal comfort as a result of the recovery of somatic well-being, increased optimism and self-confidence, which is the result of cosmetic effect and organ-preserving surgical treatment.

Key words: infertility, operations on the appendages of the uterus, psychoemotional state

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 Валерьевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Обейд Наталья Николаевна – КУ «Центральная городская больница № 1», 10002, г. Житомир, ул. В. Бердичевская, 70

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщин // Междунар. эндокрин. журнал. – 2006. – № 3 (5). – С. 2–9.
2. Згуровский В.М. Стрессорная реакция. Взгляд на проблему / Згуровский В.М., Никонов В.В. // Врачеб. практика. – 2003. – № 5. – С. 4–8.
3. De Mayo F.J. Mechanisms of antibodies for estrogen and progesterone/ DeMayo F.J., Zhao D., Takamoto N., T sai S.I. // Annals Neu York Academy Sci. – 2002. – V. 9555. – P. 48.
4. Литус А.И. Особенности психоэмоциональных нарушений и качества жизни в зависимости от тяжести и формы акне у женщин с бесплодием/ Литус А.И., Задни-прятая О.И. // Здоровье женщины. – 2017. – № 7 (123). – С. 72–76.
5. Дубчак А.Е. Влияние хронического тазового болю на психоэмоциональный стан у жінок з безплідністю /А.Е. Дубчак, О.В. Мілевський, І.О. Мандзій // Наук.-практ. ж. «Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології». – 2012. – № 1 (9). – С. 91–93.
6. Долгов Г.В. Гнойно-воспалительные осложнения в оперативной гинекологии. Прогнозирование. Профилактика / Долгов Г.В. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2001. – 173 с.
7. Сельков С.А. Клинический опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в гинекологии: пособие для врачей / Сельков С.А., Егорова В.Н. – СПб.: Альтер Эго, 2010. – 48 с.
8. Шанин В.Ю. Патфизиология критических состояний / Шанин В.Ю. – СПб, 2003. – 436 с.
9. Шапарнев, А.В. Патогенетическое и клиническое значение адаптационных реакций женского организма при эндометриозе/ Шапарнев А.В., Егорова В.Н. – СПб.: Альтер Эго, 2010. – 48 с.
10. Joseph E. Frustrated demand for postpartum female sterilization in Brasil / Joseph E. Potter and others. // Contraception. – May 2003. – Vol. 67. – № 5. – P. 385–390.
11. Долгов Г.В. Тимоген в акушерско-гинекологической практике / Долгов Г.В., Смирнов В.С. – М., 2007. – 27 с.
12. Манухин И.Б. Молекулярно-биологические факторы в патогенезе и хирургическом лечении опухолей яичников / Манухин И.Б., Высоцкий М.М., Кушлинский Н.Е. – М., Издательство «Династия», 2007. – 208 с.
13. Acien, P. Use of intraperitoneal interferon-2b therapy after conservative surgery for endometriosis and postoperative medical treatment with depot gonadotropin-releasing hormone analog: a randomized clinical trial. // Acien P., Quereda F., Campos A. // Fertil Steril. 2002 Oct; 78(4): P. 705–1112.
14. Зеленина Н.В. Нейроэндокринные нарушения менструального цикла/ Зеленина Н.В., Долгов Г.В., Ильина А.Б. // Акушерство и женские болезни. – 2002. – Вып. 1. – С. 87–94.
15. Морозова Н.А. Оценка психоэмоционального состояния женщины с миомой матки и опухолевидными образованиями яичников в до- и послеоперационном периодах / Н.А. Морозова, Е.П. Кузнецова // Сборник материалов II регионального научного форума «Мать и дитя». – Сочи, 2008. – С. 182.
16. Кузнецова Е.П. Реабилитация репродуктивной функции женщин при кистах и доброкачественных опухолях яичников: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – С. 49.
17. Савицкий Г.А. Миома матки / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. – СПб.: «ЭЛБИ», 2000. – 236 с.

Статья поступила в редакцию 24.05.2018

Рекомендации по хирургическому лечению эндометриоза. Часть 1. Эндометриома яичника

Рабочие группы ESGE, ESHRE и WES, Ertan Saridogan, Christian M. Becker, Anis Feki, Grigoris F. Grimbizis, Lone Hummelshoj, Joerg Keckstein, Michelle Nisolle, Vasilios Tanos, Uwe A. Ulrich, Nathalie Vermeulen, и Rudy Leon De Wilde

Сокращенный вариант Адаптировано – С.А. Шурпяк

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5735196/

Эндометриоз является распространенным воспалительным заболеванием, поражающим женщин в основном в репродуктивном возрасте (Burney and Giudice, 2012). Эндометриоз может быть бессимптомным, но связанные с ним симптомы включают боль в животе, болезненные менструальные периоды, диспареунию и бесплодие. Таким образом, эндометриоз не только оказывает значительное влияние на жизнь миллионов женщин и их семей, но также связан с огромным социально-экономическим бременем (Nnoaham et al., 2011; Simoens et al., 2012).

Общепринято, что эндометриоз имеет три различные формы, которые часто встречаются вместе: перитонеальные поражения, глубокий эндометриоз и эндометриодные кисты яичника (эндометриомы) (Nisolle and Donnez, 1997). Эндометриомы, вероятно, являются наиболее часто диагностируемой формой эндометриоза из-за относительной легкости и точности ультразвуковой диагностики. Хотя их точная распространенность и заболеваемость неизвестны, они были зарегистрированы у 17–44% женщин с эндометриозом (Busacca and Vignali, 2003). Сообщается, что наличие эндометриомы яичников является маркером для глубокого эндометриоза (Redwine, 1999) и вагинального, кишечного и мочеточникового поражения (Charpon et al., 2009).

Патогенез эндометриом остается спорным, предлагаются множественные теории, включая:

- инвазию и последующее накопление менструальных выделений из эндометриодных имплантатов, которые расположены на поверхности яичника и прилегающей брюшины (Hughesdon, 1957; Brosens et al., 1994);
- колонизацию функциональных кист яичников клетками эндометрия (Nezhat et al., 1992);
- целомическую метаплазию эпителиальных включений (Nisolle and Donnez, 1997).

Эндометриомы часто представляют собой клиническую дилемму: следует ли и каким образом их лечить при обнаружении во время обследования? В целом, доступные в настоящее время варианты лечения для всех типов эндометриоза включают подавление эстрогенов, прогестина, хирургию или их комбинацию (Giudice, 2010). Хирургическое лечение является основным способом лечения эндометриомы, когда требуется терапия, направленная на устранение эндометриотической ткани, необходимо получить достаточно ткани для гистологической оценки и сохранить максимальное количество нормальной ткани яичников (не выполнены репродуктивные планы и/или следует избегать риска развития менопаузы). Было установлено, что хирургическое лечение эндометриодных кист связано с непреднамеренным удалением или разрушением фолликулов яичников, которое может быть обнаружено посредством измерения снижения послеоперационного уровня антимюллерова гормона (АМН) в сыворотке крови или количества антральных фолликулов (АФ) на УЗИ (Somigliana et al., 2012; Ata and Ulcu, 2015).

Материалы и методы

Ранее опубликованные гайдлайны предоставляют рекомендации по лечению эндометриоза на основе наилучших из имеющихся доказательств (Johnson et al., 2013; Dunselman et al., 2014; Ulrich et al., 2014). Однако эти гайдлайны не предназначены для предоставления рекомендаций по техническим деталям хирургических процедур. Поэтому Европейское общество гинекологической эндоскопии (ESGE), Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Всемирное общество эндометриоза (WES) создали рабочую группу для предоставления серии рекомендаций по практическим аспектам различных хирургических процедур при лечении эндометриоза.

Этот документ является первым в серии рекомендаций, охватывающих технические аспекты различных методов хирургии для разных видов эндометриоза, и будет посвящен эндометриомам у женщин репродуктивного возраста; рекомендации, касающиеся других форм эндометриоза, будут рассмотрены в отдельных последующих публикациях. Эти рекомендации следует рассматривать в сочетании с вышеупомянутыми гайдлайнами, основанными на фактических данных, по клиническому ведению эндометриоза.

Из-за нехватки доказательств эти рекомендации опираются в основном на мнения лучших экспертов по клинической практике. Описанные здесь методы могут иметь разные уровни эффективности в достижении индивидуализированных целей лечения. Поэтому фоновые факторы, такие как возраст женщины, симптомы (боль, бесплодие), основная цель лечения (устранение/уменьшение боли, улучшение фертильности, устранение злокачественных новообразований), сохранение яичников, односторонность/билатеральность, количество и размер кисты, ассоциированные состояния (глубокий эндометриоз, аномалии матки или яичников, а также в бесплодных парах: состояние труб и мужской фактор), история предыдущей операции (при рецидиве), должны быть приняты во внимание, когда решение о хирургическом вмешательстве принято и ведется выбор способа вмешательства.

В дополнение к рекомендациям рабочая группа создала веб-платформу с видеороликами по различным вариантам, доступным для хирургии эндометриомы яичников. Веб-платформа доступна по следующей ссылке: <https://www.eshre.eu/surendo> или через веб-сайты ESGE, ESHRE и WES.

Рекомендации

Анатомические соображения

Эндометриомы часто плотно прилегают к окружающим структурам, таким как боковая стенка таза, маточные трубы, заднелатеральная стенка матки и кишечник. В рамках предоперационного планирования хирург должен рассмотреть возможность бессимптомного гидронефроза. Мочеточник входит в малый таз, пересекая подвздошные сосуды, а затем проходит вперед по брюшине вдоль боковой стенки таза непосредственно под яичником. Яичники с эндометриодными кистами обычно прикрепляются к яичниковой ямке, где также может быть затронут мочеточник. Иногда на этом этапе наблюдается уретеральная непроходимость. Это необходимо будет учитывать во время операции.

Кровоснабжение яичники получают из двух источников: яичниковой артерии, которая выходит из брюшной аорты ниже почечной артерии и латерально приближается к яичнику через воронко-тазовую связку, и анастомоз между яичниковой артерией и восходящей ветвью маточной артерии / трубной артерии в овариальной связке. Таким образом, более крупные внутриовариальные сосуды находятся в переднелатеральной проекции яичника. Хирург должен знать об этом и, в частности, для удаления эндометриомы, затрагивающей эту область, должен обладать навыками во избежание чрезмерного кровотечения, которое может привести к разрушению здоровой ткани яичников из-за прижигания ткани и нарушения кровоснабжения яичников.

Общие рекомендации

- Оцените возможную степень заболевания, а также размер, число и местоположение (односторонние или двусторонние) эндометриодных кист яичников до операции. Тщательное предоперационное планирование является частью процедуры и должно включать:

- бимануальное обследование для оценки связок и эндометриодных поражений;
- УЗИ таза (и / или МРТ):
 - ✓ количество, размер и местоположение (односторонние или двусторонние) кист,
 - ✓ наличие эндометриодных гетеротопий,
 - ✓ степень вовлечения Дугласового пространства,
 - ✓ наличие гидронефроза,
 - ✓ наличие гидросальпинкса;
- тесты для определения овариального резерва (АФК, АМН), если планируется сохранить фертильность.

- Оцените онкомаркеры в сыворотке крови в случае подозрения на злокачественность при обследовании, поскольку это может быть полезно для ее исключения. Риск неожиданной злокачественности мал, но существует, поэтому его необходимо принимать во внимание. Точность онкомаркеров в сыворотке крови может быть ограничена, поскольку некоторые из них повышаются при эндометриозе (Nisenblatt et al., 2016).

- Получите соответствующее согласие от женщины до операции. Она должна быть полностью информирована обо всех возможных рисках, связанных с хирургической процедурой, включая общие риски лапароскопической хирургии, потенциальное уменьшение овариального резерва и (хотя и небольшой) риск потери яичника и его последствий. Женщина также должна быть информирована о возможности предоперационного замораживания ооцитов, особенно в случае двустороннего заболевания (Somigliana et al., 2015), хотя данный пункт до сих пор оспаривается.

- Направляйте женщину в специализированные центры, где доступны необходимые хирургические специалисты, если операция не может быть выполнена или выполнена безопасно в вашей больнице (Johnson et al., 2013).

- Обращайтесь с тканями яичника как можно более атравматично.

- Помните о риске снижения овариального резерва при хирургии эндометриоза. Следует учитывать возможность сохранения фертильности, когда овариальный резерв подвергается рискам.

- Рассмотрите возможность использования мер по борьбе с послеоперационными спайками, такими, как окисленная регенерированная целлюлоза, политетрафторэтиленовая хирургическая мембрана и продукты гиалуроновой кислоты, поскольку они могут быть полезны для уменьшения образования послеоперационной адгезии (Dunselman et al., 2014; Ulrich et al., 2014). Суспензия яичников может быть альтернативным методом предотвращения возникновения спаек (Hoo et al., 2014).

Начальные стадии лапароскопической хирургии эндометриомы яичников

- Осмотрите органы таза, верхнюю часть живота и аппендикс.

- Получите перитонеальные промывки и биопсии перед мобилизацией яичника с эндометриомой при наличии клинически значимого асцита, подозрительных перитонеальных поражений или кисты яичников с ненормальным внешним видом. Тем не менее, для предполагаемой эндометриомы перитонеальная промывка обычно не рекомендуется.

- Рассмотрите возможность использования трех лапароскопических рабочих портов, поскольку они могут облегчить операцию.

- Отделите яичник с эндометриомой от боковой стенки таза, к которой он обычно присоединяется, путем адгезиолизиса. Это обычно приводит к вскрытию эндометриомы. Важно визуализировать мочеточник на этом этапе, чтобы избежать повреждения, поскольку яичник может плотно к нему прилегать. При наличии плотного прилегания начните операцию путем отделения мочеточника от точки соединения. Эндометриодная ткань на тазовой боковой стенке также должна быть удалена (это будет рассмотрено в последующих рекомендациях по лечению перитонеального эндометриоза).

- Если киста разрывается, достаточно расширьте отверстие в стенке кисты, чтобы открыть полость. Следует избегать множественных разрезов и чрезмерного открытия, чтобы предотвратить повреждение функциональной ткани яичника. Когда это возможно, кисту можно вывернуть наизнанку, чтобы облегчить дальнейшие процедуры.

- Когда яичник не является плотно прилегающим, надраз в идеале должен быть на самой тонкой части поверхности эндометриомы яичника.

- Орошайте и осмотрите полость кисты, чтобы исключить злокачественность. Из любой подозрительной области следует отбирать материал на биопсию для гистологического подтверждения диагноза.

- При подозрении на злокачественность следует придерживаться местных гайдлайнов для дальнейшего лечения.

- Орошайте и тщательно аспирируйте жидкость, чтобы проверить наличие гемостаза и удалить оставшееся содержимое кисты или сгустки крови из брюшной полости.

Для консервативного хирургического лечения эндометриомы яичников доступны следующие варианты:

- цистэктомия,
- абляция лазером или плазмой;
- или
- электрокоагуляция.

Эти методы, комбинированная техника и двух- или трехэтапный подход описаны ниже.

Цистэктомия

- После мобилизации яичника и дренажа кисты сделайте разрез, чтобы выявить границы капсулы; это может быть либо на краю отверстия кисты, либо на центральном разрезе, который делит кисту на две половины. При обоих подходах разрез должен быть выполнен на расстоянии от кровеносных сосудов. Использование холодного среза на краю отверстия кисты может помочь в определении.

- Для облегчения диссекции и идентификации стенки кисты можно вводить под капсулу кисты физиологический раствор или раствор синтетического вазопрессина (0,1–1 ед./мл). Инъекция раствора синтетического вазопрессина имеет дополнительное преимущество в виде уменьшения кровотечения во время удаления кисты. Синтетический вазопрессин доступен не во всех странах и может вызывать, хотя и редко, интраоперационные сердечно-сосудистые осложнения, включая брадикардию и гипертензию.

Применение электрохирургии

Толщина капсулы эндометриомы может составлять до 3,0 мм и варьировать между кистами, но может также изменяться в пределах одной и той же кисты. Во время применения HF-энергии для разрушения эндометриоидного поражения тепловым эффектом трудно оценить изменения в ткани. В то время как воздействие на поверхностную ткань может быть заметным за счет изменения цвета и испарения, труднее оценить коагуляцию более глубоких структур. Хирург должен знать точный эффект HF каждого инструмента и различные формы аппликации. Коагуляция или абляция кисты яичников должна удалять поверхностные эндометриоидные поражения и сохранять лежащую в основе здоровую ткань. Неконтролируемое применение тепла или глубокая коагуляция может привести к разрушению здоровой ткани, первичных фолликул и / или нарушить кровоснабжение яичника, что имеет серьезные последствия для функции яичников.

Коагуляция аргоновым пучком

С помощью этого прибора ионизированный газ аргон переносит электроны от электрода к ткани. Газовый поток создает монополярный тканевый эффект в зависимости от диаметра луча и расстояния между лучом и мишенью.

Эффект, оказываемый на ткани, подобен эффекту, достигаемому монополярной коагуляцией, но позволяет обрабатывать более широкие области.

Биполярная энергия

Биполярная диатермия – очень полезный метод, более эффективный для коагуляции эндометриоза, чем монополярная диатермия. Ток проходит через ткань между двумя челюстями инструмента. Температура ткани может составлять до 300–400 °C в точке максимального тока. Глубина проникновения в ткань может составлять до 10–12 мм в зависимости от мощности и времени применения.

- В некоторых случаях граница поражения не может быть легко идентифицирована после разреза яичника. В таких случаях лучше взять небольшую часть стенки кисты для гистологического исследования, а затем использовать метод абляции, а не рисковать повреждением яичника от повторяющихся попыток выполнить цистэктомия.

- Как только капсула идентифицируется, используйте тракцию и контртракцию с помощью соответствующих инструментов для удаления капсулы кисты из паренхимы яичников. Тракция и контртракция могут быть эффективными во время начальной стадии вскрытия. Избегайте использования чрезмерной силы для отделения кисты от яичника, поскольку это, вероятно, вызовет разрывы ткани яичников, чрезмерное кровотечение, а также необходимость коагуляции или диатермии и, таким образом, дальнейшее повреждение нормальной ткани яичников.

- Тщательная идентификация границ капсулы и точечная биполярная коагуляция являются ключом к достижению гемостаза, предотвращению ненужного повреждения здоровой ткани и слепой или чрезмерной диатермии.

- Обеспечить конечный гемостаз после полного удаления капсулы кисты. Для этой цели также можно использовать биполярную коагуляцию, наложение швов или гемостатические герметизирующие агенты. На этой стадии важно избегать нарушения магистрального кровоснабжения из овариальных и воронко-тазовых связок.

- После удаления крупных эндометриом может потребоваться восстановление яичника и достижение гемостаза с помощью моноволоконных швов. Для небольших эндометриом наложение швов обычно не требуется, так как открытие яичников обычно аппроксимирует спонтанно. Если используется шов, то в идеале он должен размещаться внутри яичника, так как наружный шов может быть подвержен адгезии.

- Маленькие капсулы кист могут быть разделены и извлечены непосредственно через порт. Большие могут быть удалены в мешке для извлечения образцов. Задняя кольпотомия очень редко используется для извлечения эндометриом.

Лазерная абляция

- Удалите всю внутреннюю поверхность капсулы кисты с помощью лазерного луча. Обычно используются настройки мощности 30–55 Вт для луча CO₂-лазера и 6–10 Вт для CO₂-волокна (на основе данных, полученных на животных). Лазер должен быть включен в функцию абляции для расширения луча (например «дефокусировка» или «хирургический»). Лазер следует применять в таком режиме, чтобы он мог удалять пораженную ткань, сохраняя при этом основную здоровую.

- Испаряйте ткань капсулы эндометриоидной кисты только до тех пор, пока не будет видна ткань, окрашенная пигментом (до тех пор, пока цвет не изменится с красноватого на желто-белый). Вся глубина капсулы кисты не нуждается в испарении, поскольку эндометриоидная ткань присутствует только поверхностно.

- Используйте периодическое орошение для поддержания хорошей видимости и удаления углеродных остатков.

- Убедитесь, что граница капсулы кисты полностью испарена.

Плазменная абляция

- Проводите абляцию всей внутренней поверхности стенки кисты, используя энергию плазмы в режиме коагуляции, установленном на уровне от 10 до 40, на расстоянии, составляющем в среднем 5 мм от кончика эмитера (Roman et al., 2011, 2013).

- Испаряйте ткань капсулы эндометриоидной кисты только до тех пор, пока не будет видна ткань, окрашенная пигментом (до тех пор, пока цвет не изменится с красноватого на желто-белый). Вся глубина капсулы кисты не нуждается в испарении, поскольку эндометриоидная ткань присутствует только поверхностно.

- Позаботьтесь о том, чтобы обработать всю область поражения.

- Когда выворачивание кисты невозможно, постепенно подставляйте внутреннюю стенку кисты, чтобы применять плазму под углом, перпендикулярным внутренней поверхности кисты.

Электрокоагуляция

Электрохирургия широко используется для лечения эндометриом яичников. Режимы коагуляции с различными методами и электродами приводят к разным уровням напряжения, включая модуляцию высокочастотного (HF) тока с мягкой коагуляцией, принудительной коагуляцией или распылительной коагуляцией. Эти различные режимы применения приводят к различным воздействиям на ткань-мишень и вызывают различные степени повреждения тканей (табл. 1).

- Коагулировать капсулу кисты необходимо систематически, используя биполярные щипцы. Настройка мощности зависит от используемого генератора и типа щипцов, но часто используется настройка 25–40 Вт. Целесообразно начинать с более низкой мощности и настраивать ее в зависимости от эффективности достигнутой коагуляции. Ключевым моментом является использование очень коротких периодов коагуляции, чтобы минимизировать повреждение ткани яичников, так как глубина разрушения трудно поддается прогнозированию.

• Монополярная энергия может использоваться в отдельных областях, где имеется фиброзная эндометриодная ткань. Часто используется настройка мощности 15–20 Вт.

• Повреждение тканей бывает более серьезным, чем при лазерной и плазменной энергетической абляции, поэтому яичник должен часто охлаждаться методом орошения жидкостью.

Комбинированная техника

Комбинированную технику, использующую как иссечение, так и абляцию, можно применять для предотвращения чрезмерного кровотечения и удаления / повреждения ткани яичников, особенно для больших эндометриом.

• Откройте и дренируйте кисту с последующей идентификацией границ капсулы, как описано выше.

• Обнажите 80–90% стенки кисты и выполните частичную цистэктомия, как описано выше. Затем можно применять лазерную, плазменную энергию или биполярную коагуляцию для удаления остальной эндометриодной ткани (10–20%).

• Можно рассмотреть наложение швов на яичник для восстановления анатомии.

Двух- или трехэтапный подход для больших эндометриом

При больших эндометриомах можно рассмотреть двух- или трехступенчатую процедуру.

• Первый шаг включает открытие и дренирование эндометриомы, как описано в разделе для начальных этапов.

• Осмотрите полость кисты и выполните биопсию.

• Следуя этой начальной стадии, проведите терапию аго-

нистом GnRH (GnRHa) в течение 3 месяцев. В этот период толщина стенки кисты значительно уменьшается и будет наблюдаться атрофия со снижением стромальной васкуляризации кисты (Donnez et al., 1996).

• Завершить лечение второй лапароскопией либо с цистэктомией, лазерной вапоризацией, биполярной коагуляцией, либо плазменной абляцией стенки кисты.

Хотя при этой методике женщины должны пройти две инвазивные процедуры, потенциальная выгода заключается в том, что это может способствовать лечению более крупных эндометриом яичников, уменьшению частоты рецидивов и сохранению овариального резерва.

Другие соображения

Лапаротомия редко показана при доброкачественных эндометриомах яичников, независимо от диаметра кисты и/или связанных с ней спаек (Johnson et al., 2013). Если процедуру выполнить слишком сложно при лапароскопии, лучше прекратить ее после дренажа эндометриомы, назначить терапию GnRHa на 3 месяца и повторить операцию через 3–6 месяцев. В качестве альтернативы женщина может быть направлена в центр с необходимой хирургической квалификацией (Johnson et al., 2013).

Овариоэктомия может быть рассмотрена после тщательно го обсуждения с женщиной, особенно при наличии рецидивирующих крупных односторонних эндометриом или подозрении на потенциальную злокачественность. Информированное согласие, как описано выше, должно быть получено во всех случаях, также должны быть обсуждены проблемы фертильности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ata B, Uncu G. Impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27:235–241. doi: 10.1097/GCO.000000000000165. [PubMed] [Cross Ref]
- Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril.* 1994;61:1034–1038. doi: 10.1016/S0015-0282(16)56752-1. [PubMed] [Cross Ref]
- Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98:511–519. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Busacca M, Vignali M. Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003;15:321–326. [PubMed]
- Chapron C, Pietin-Valle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2009;92:453–457. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.003. [PubMed] [Cross Ref]
- Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod.* 1996;11:641–646. doi: 10.1093/HUMREP/11.3.641. [PubMed] [Cross Ref]
- Dunselman GA, Vermeulen A, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29:400–412. doi: 10.1093/humrep/det457. [PubMed] [Cross Ref]
- Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010;362:2389–2398. doi: 10.1056/NEJMcpr1000274. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Hoo WL, Stavroulis A, Pateman K, Saridogan E, Cutner A, Pandis G, Tong EN, Jurkovic D. Does ovarian suspension following laparoscopic surgery for endometriosis reduce postoperative adhesions? An RCT. *Hum Reprod.* 2014;29:670–676. doi: 10.1093/humrep/deu007. [PubMed] [Cross Ref]
- Hughesdon PE. The structure of endometrial cysts of the ovary. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1957; 64:481–487. doi: 10.1111/j. 1471-0528.1957.tb06276.x. [PubMed] [Cross Ref]
- Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier C Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28:1552–1568. doi: 10.1093/humrep/det050. [PubMed] [Cross Ref]
- Nezhat F, Nezhat C, Allan CJ, Metzger DA, Sears DL. Clinical and histologic classification of endometriomas. Implications for a mechanism of pathogenesis. *J Reprod Med.* 1992;37:771–776. [PubMed]
- Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, Mol BW, Johnson N, Hull ML (2016) Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*:CD012179 [PubMed]
- Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997;68:585–596. doi: 10.1016/S0015-0282(97)00191-X. [PubMed] [Cross Ref]
- Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco NF, de Cicco NC, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT, World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health C Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* 2011;96:366–373. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]
- Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril.* 1999;72:310–315. doi: 10.1016/S0015-0282(99)00211-3. [PubMed] [Cross Ref]
- Roman H, Auber M, Bourdel N, Martin C, Marpeau L, Puscasiu L. Postoperative recurrence and fertility after endometrioma ablation using plasma energy: retrospective assessment of a 3-year experience. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20:573–582. doi: 10.1016/j.jmig.2013.02.016. [PubMed] [Cross Ref]
- Roman H, Auber M, Mokdad C, Martin C, Digueta A, Marpeau L, Bourdel N. Ovarian endometrioma ablation using plasma energy versus cystectomy: a step toward better preservation of the ovarian parenchyma in women wishing to conceive. *Fertil Steril.* 2011;96:1396–1400. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.045. [PubMed] [Cross Ref]
- Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, Brodsky V, Canis M, Colombo GL, DeLeire T, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod.* 2012;27:1292–1299. doi: 10.1093/humrep/des073. [PubMed] [Cross Ref]
- Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Vignani P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril.* 2012;98:1531–1538. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.009. [PubMed] [Cross Ref]
- Somigliana E, Vignani P, Filippi F, Papaleo E, Benaglia L, Candiani M, Vercellini P. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? *Hum Reprod.* 2015;30:1280–1286. doi: 10.1093/humrep/dev078. [PubMed] [Cross Ref]
- Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, Kuckstein J, von Leffern I, Oppelt P, Renner SP, Sillem M, Stummvoll W, De Wilde RL, et al. National German Guideline (S2k): guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis: long version – AWMF registry no. 015-045. *Geburthshilfe Frauenheilkd.* 2014;74:1104–1118. doi: 10.1055/s-0034-1383187. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine
The American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama

The purpose of this systematic review is to evaluate if uterine myomas impact the likelihood of pregnancy and pregnancy loss, and if myomectomy influences pregnancy outcomes in asymptomatic women. There is insufficient evidence to conclude that the presence of myomas reduces the likelihood of achieving pregnancy. However, there is fair evidence that myomectomy (open or laparoscopic) for cavity-distorting myomas (intramural or intramural with a submucosal component) improves pregnancy rates and reduces the risk of early pregnancy loss. There is fair evidence that hysteroscopic myomectomy for cavity-distorting myomas improves clinical pregnancy rates but insufficient evidence regarding the impact of this procedure on the likelihood of live birth or early pregnancy loss. In women with asymptomatic cavity-distorting myomas, myomectomy may be considered to optimize pregnancy outcomes. (Fertil Steril® 2017;108:416-25. ©2017 by American Society for Reproductive Medicine)

Earn online CME credit related to this document at www.asrm.org/learn

Discuss: You can discuss this article with its authors and with other ASRM members at <https://www.fertstertdialog.com/users/16110-fertility-and-sterility/posts/18222-24588>

Fertility and Sterility® Vol. 108, No. 3,
September 2017 0015-0282/\$36.00

Copyright ©2017 Published by Elsevier Inc. on behalf of the
American Society for Reproductive Medicine
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.034>

Received June 29, 2017; accepted June 29, 2017.

Reprint requests: Practice Committee, American Society for
Reproductive Medicine, 1209 Montgomery Hwy, Birmingham,
Alabama 35216 (E-mail: ASRM@asrm.org).

INTRODUCTION

Uterine myomas (leiomyomata, fibroids) are the most common tumor of the reproductive tract, with a cumulative incidence of 70% in women of reproductive age [1, 2]. These benign monoclonal tumors are more common and are associated with the most severe symptoms in women of African descent [3, 4]. Compared with Caucasian women with symptomatic myomas, women of African descent typically present to their provider at a younger age and with a significantly worse myoma burden (larger size and number) [3].

According to the US Census Bureau 2007 data, there were more than 355,000 myoma-related admissions [5]. It is estimated that myoma-related hospitalizations, both surgical and nonsurgical, will increase 23% by 2050, mostly related to the changing demographics of the country [5]. According to the 2007 Nationwide Inpatient Sample (NIS) database (www.hcup-us.ahrq.gov), myomectomy accounts for only 30,000 of these admissions. The rate of myomectomy is reported to be 9.2 per 10,000 women years in black women and 1.3 per 10,000 women years in white women [5].

Prior studies illustrate the successful use of myomectomy for symptom relief and improvement of health-related quality of life [6]. In contrast, there has been significant controversy regarding the impact of uterine myomas on fertility and pregnancy outcomes and whether removal of myomas in asymptomatic women improves fertility or pregnancy outcomes.

It is important to use consistent terminology for the location of fibroids to discuss the impact of various types of fibroids on reproduction. Most societies and clinical research trials use the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging scheme for fibroid location [7] (Fig. 1).

LIMITATIONS OF THE LITERATURE

Data evaluating reproductive outcomes related to myomas are derived primarily from observational studies. Such studies are problematic as they are prone to selection bias and confounding variables. For example, women with myomas tend to be older, compared with women without myomas, and tend to represent different well-defined ethnic groups. Regarding the studies assessing the benefits of myomectomy, the literature mostly consists of level-II and -III studies which include small heterogeneous patient populations (infertile vs fertile; symptomatic vs asymptomatic), characterize myomas inconsistently (in terms of location, size, and number of myomas), and often do not consistently or comprehensively evaluate clinically relevant reproductive outcomes such as time to pregnancy, clinical pregnancy rate, live-birth rate, and miscarriage rate. In addition, heterogeneity seen in the size and location of myomas makes it difficult to generalize results as both these variables are inconsistently characterized in studies and both modify the associated symptoms and surgical outcomes. Laparoscopic studies more commonly include patients with subserosal myomas and rarely include patients with myomas with a submucosal component—more common in abdominal myomectomy series, which are usually comprised of patients with a large myoma burden. Additionally, many studies focus on the assisted reproductive technology (ART) population; however, others include «infertile» women and lack descriptive results about the mode of conception postoperatively. The majority of systematic reviews include subjects with spontaneous conceptions as well as pregnancies from advanced reproductive technologies. Furthermore, most studies are small, with insufficient power to detect clinically relevant associations. As a result, interpreting data regarding the impact of different surgical routes of myomectomy on conception and the rate of pregnancy loss has been difficult. Definitive clinical recommendations are difficult to generate because of the heterogeneity seen in location and size of leiomyomata, the variety of resulting clinical symptoms, and the range of methodology and endpoints of available literature. The purpose of this systematic review is to evaluate if there is evidence that uterine myomas impact the likelihood of pregnancy and early pregnancy loss, respectively, and if myomectomy influences pregnancy and live-birth rates in asymptomatic women of reproductive age. While obstetrical outcomes are important to consider, discussion of them is outside the scope of this document.

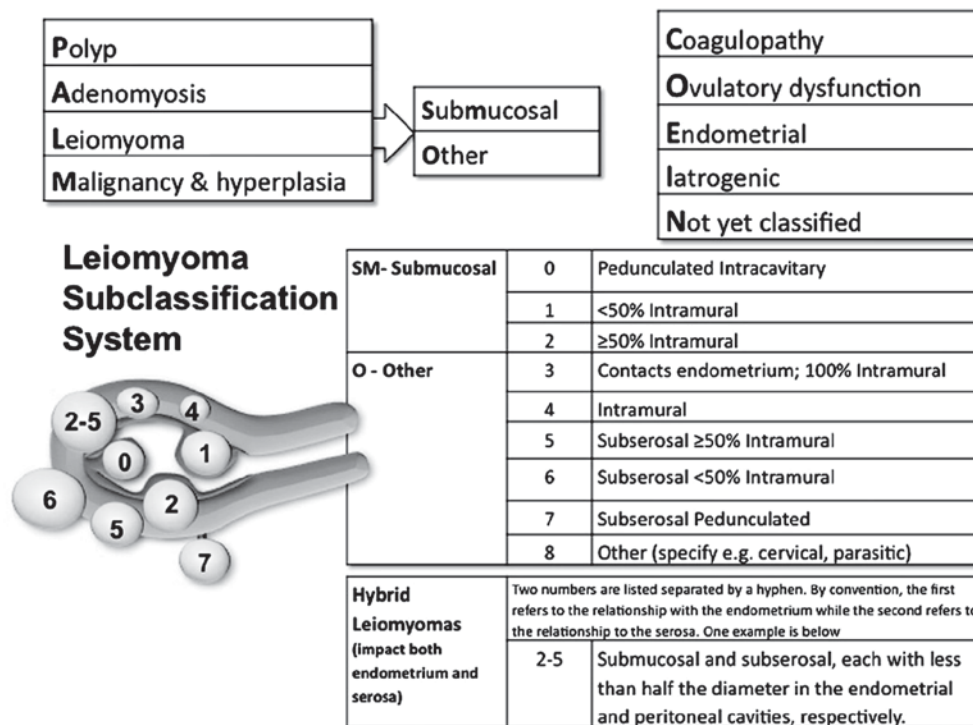


Figure 1. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification system for fibroid location. (Adapted from Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynecol Obstet 2011;113:3-13. Published by Elsevier Ireland Ltd. Reprinted by permission of Elsevier [7].). ASRM. Myomas, myomectomy, and fertility. Fertil Steril 2017

METHODS

This clinical practice guideline was based on a systematic review of the literature performed in the electronic database MEDLINE through PubMed on March 3, 2016. No limit or filter was used for the time period covered or English language, but articles were subsequently culled for English language. This electronic search and examination of reference lists from primary and review articles yielded 1,785 studies, of which 88 studies were included.

A combination of the following medical subject headings or text words were used: abortion; ART; assisted reproductive techn*; birth; embolization; embolization/therapeutic; embryo transfer; endoscopic; endoscopy; fertility; fertilization in vitro;

fibroid; fibroma; fibromyoma; hysteroscopy; intrauterine; intrauterine insemination; intrauterine pathology; intrauterine pathologies; in vitro fertilization; in vitro fertilisation; IUI; IVF; laparoscopic; laparoscopy; laparotomy; leiomyoma; metroplast*; miscarriage; myoma; myomect*; pregnancy; pregnancy outcome; removal; reproductive techniques, assisted; uterine; uterine myomectomy; uterine neoplasms; uterus.

Initially, titles and abstracts of potentially relevant articles were screened and reviewed to develop inclusion/ exclusion criteria (Table 1). Only studies that met the inclusion criteria were assessed in the final analysis. Studies were eligible if they met one of the following criteria: primary evidence (clinical trials) that assessed the effectiveness of a procedure correlated

Summary of inclusion/exclusion criteria

Include	Exclude
Level I and II studies	Level III studies: Descriptive studies, case series, case reports, letters, nonsystematic reviews, off-topic studies, opinions, and reports of expert committees
Human studies	Animal studies
English	Non-English
Studies with a comparison group	Studies without a comparison group
IVF, ART, IUI studies	Peri- and postmenopausal women
Infertile patients	Studies that focus on diagnosis of fibroids/myomas
Women of reproductive age	Adenomyosis
Women with recurrent pregnancy loss	Endometrial polyps
Myomas/fibroids/leiomyomas	Comparisons of specific types of surgical treatments Studies that focus on adhesions
	Studies that focus on morcellation Uterine artery embolization

ASRM. Myomas, myomectomy, and fertility. Fertil Steril 2017.

with an outcome measure (pregnancy, ovulation, or live-birth rates); meta-analyses; and relevant articles from bibliographies of identified articles.

Four members of an independent task force reviewed the full articles of all citations that potentially matched the predefined selection criteria. Final inclusion or exclusion decisions were made on examination of the articles in full. Disagreements about inclusion among reviewers were discussed and resolved by consensus or arbitration after consultation with an independent reviewer/epidemiologist.

The level of the evidence was evaluated using the following grading system and is assigned for each reference in the bibliography:

Level I

- Systematic review of randomized controlled trials (RCTs)
- RCTs

Level II

- Systematic review of a combination of RCTs, controlled trials without randomization, and cohort studies
- Controlled trials without randomization
- Cohort studies
- Case-control studies

Level III

- Descriptive studies, case series, case reports, letters, nonsystematic reviews, opinions based on clinical experience, and reports of expert committees.

The strength of the recommendations was evaluated as follows:

Grade A: There is good evidence to support the recommendations, either for or against.

Grade B: There is fair evidence to support the recommendations, either for or against.

Grade C: There is insufficient evidence to support the recommendations, either for or against.

WHAT IS THE IMPACT OF LEIOMYOMAS ON REPRODUCTIVE OUTCOME?

Uterine leiomyomas can cause clear anatomical disruption of the standard uterine architecture. In particular, submucosal leiomyomas may impact the endometrial cavity, thereby plausibly impacting embryo implantation and development. Alternatively, leiomyomas may exist in the myometrium or in a subserosal location. Such leiomyomas may grow to large sizes prior to inducing symptoms of pelvic pressure or pain, but could potentially disrupt fertility and maintenance of pregnancy. This section reviews evidence from observational studies comparing reproductive outcomes in women with and without fibroids and excludes studies that assess the impact of surgical removal of fibroids on outcomes. The section is divided into two parts: studies that evaluate the impact of fibroids on the likelihood of achieving pregnancy and studies that evaluate the impact of fibroids on the likelihood of maintaining pregnancy.

Likelihood of Achieving Pregnancy

Unassisted pregnancy rate. There are limited data assessing the impact of asymptomatic fibroids on the likelihood of unassisted pregnancy. Only one observational study compared self-reported time to pregnancy in pregnant women with and without fibroids who did not receive fertility treatments. In this study, there was no significant association between the presence, type, location, or size of fibroids on time to pregnancy [8]. The major limitation of this study is that only pregnant women were recruited, so fertility was not assessed prospectively in a nonpregnant population. Therefore, this study design may have biased the results toward not finding a significant association.

Assisted pregnancy rate. Most available data include

studies assessing the impact of fibroids on the success of fertility treatments, particularly in vitro fertilization (IVF). Several prospective cohort studies have investigated the impact of leiomyomas in achieving pregnancy with IVF. The largest study demonstrated a decrease in clinical pregnancy rate per embryo transfer (23.3% in women with intramural fibroids <5 cm [mean size was 2.3 cm and 90% range was 2.1–2.5 cm] compared to 34.1% in women without fibroids) [9]. However, this study has been criticized, as the women who had leiomyomas (n=112) were older (36.4 years compared to 34.6 years in the unaffected group [n=322]), and as such, the results may have been confounded by age. A prospective study of women with non-cavity-distorting fibroids and infertile women without fibroids as controls demonstrated reduced clinical pregnancy rates and deliveries [9]. There were 34 clinical pregnancies (37%) and 30 deliveries (33%) in the myoma group, and 48 clinical pregnancies (53%) and 44 deliveries (48%) in the control group. The mean of the largest myoma size was 28.7 mm. Another prospective cohort study found that women with non-cavity-distorting myomas (n=77) had similar pregnancy rates per embryo transfer compared to women without myomas (n=312) [11]. Several other studies addressing this issue are retrospective and most are underpowered to demonstrate a difference between the affected and unaffected groups [12–21]. Of the remaining retrospective studies assessed, there are data to support [22–29] and refute [23, 30–33] the negative impact of leiomyomas on clinical pregnancy or live-birth rates. Attempts to consolidate the data are impaired by the substantial variation in characteristics of the patient populations and leiomyomas studied.

This diversity of leiomyoma and patient characteristics also limits the ability to determine whether leiomyoma size and location impact reproductive outcomes. For example, a 2.5 cm leiomyoma that is identified as subserosal may have minimal impact on pregnancy outcome, while a similar size submucosal leiomyoma may have a greater impact. Furthermore, many women suffer from multiple leiomyomas, and it is difficult to recruit women who have the same number, size, and location of leiomyomas to eliminate these confounders. Therefore, studies have demonstrated conflicting reproductive outcomes related to myoma size. For example, some data support the notion that larger leiomyomas >2.85 cm [23] or >3.0 cm [34] negatively impact reproduction, while other studies suggest that leiomyomas <5 cm do not [8, 16, 18, 24, 30, 31]. In addition, studies demonstrate that location and number are not good predictors of reproductive function [16, 28, 30, 35, 36], but many of these studies specifically excluded women who had submucosal leiomyomas. Given the conflicting results, no specific recommendation can be made.

Likelihood of Maintaining Pregnancy

There are no high-quality studies to address the likelihood of maintaining pregnancy in women with fibroids. One of the largest epidemiologic studies investigating the association between fibroids and miscarriage enrolled over 5,500 women during the first trimester of pregnancy and followed them for birth outcomes. After adjusting for potential confounders, they did not find a difference in miscarriage risk among women with and without fibroids [37]. On the other hand, a small retrospective study reported a higher pregnancy loss rate (14% vs 7.6%, $P<0.05$, Fisher's exact test) in 143 pregnant women with fibroids, compared with 715 women without fibroids after documentation of fetal heart tones during the first trimester [38]. Both of these studies are limited by potential selection bias, since women were recruited during pregnancy [38]. The method and timing of ascertainment (either once seeking prenatal care or during anatomic scans during the second trimester) may artificially bias the results toward finding no association. Moreover, it is important to recognize that women who achieve pregnancy

with leiomyomas may be a subgroup of women different from those women who are burdened with leiomyomas and attempting to achieve pregnancy.

Summary Statements

- Heterogeneous study designs, inconsistent nomenclature, continuous nature of leiomyoma size and location, and insufficient patient recruitment significantly limit the interpretation of results from existing studies that evaluate the impact of fibroids on the likelihood of achieving pregnancy and maintenance of pregnancy.

- There is insufficient evidence to conclude that myomas reduce the likelihood of achieving pregnancy with or without fertility treatment. (Grade C)

- There is insufficient evidence to determine that a specific myoma size, number, or location (excluding submucosal myomas or intramural myomas impacting the endometrial cavity contour) is associated with a reduced likelihood of achieving pregnancy or an increased risk of early pregnancy loss. (Grade C)

DOES MYOMECTOMY IMPROVE FERTILITY OUTCOMES FOR WOMEN WITH INTRAMURAL OR SUBSEROUSAL FIBROIDS? Impact of Myomectomy on Unassisted Pregnancy Rate

Women with infertility and myomas present a unique challenge to physicians. When significant myoma-related symptoms occur, such as heavy menstrual bleeding or bulk symptoms, the removal of myomas is usually advised for symptomatic relief. However, when women present with infertility or recurrent pregnancy loss in the absence of symptoms otherwise related to myomas, treatment recommendations are less clear given the quality of the literature regarding the impact of myomectomy on fertility outcomes. Given the heterogeneity of the data, studies that evaluate fertility outcomes after an abdominal approach (laparoscopic, robotic, and open abdominal myomectomy) were combined to help summarize available evidence regarding the impact of myomectomy on reproductive outcomes.

There is only one randomized controlled trial (RCT) that compared myomectomy to no surgery in women with myomas and infertility [39]. In this study, 181 women with a solitary myoma ≤ 4 cm in size and at least 1 year of infertility were randomized to surgery (laparotomy or hysteroscopy) ($n=92$) for fibroid removal vs no surgery ($n=89$). Follow-up was limited to 1 year. Participants were encouraged to have «fertility-related intercourse» postoperatively, and none received fertility treatments. Clinical pregnancy rates were assessed based on location of myomas and the intervention. Myomectomy was not associated with improvements in pregnancy rates in women with intramural ($n=23$, 56.5%, not significant [NS]) or subserosal ($n=11$, 63.6%, NS) myomas ≤ 4 cm. (See section below on submucosal fibroids.) Unfortunately, the 1-year length of follow-up was relatively short, and the number of women in each subgroup was small, which limits the interpretation of these results.

Several level-II studies have demonstrated an improvement in pregnancy rates and live-birth rates after myomectomy. In a prospective, nonrandomized cohort study of 318 women with recurrent pregnancy loss (≥ 2 miscarriages) or unexplained infertility, reproductive outcomes were compared among those undergoing laparoscopic myomectomy, those with myomas and no surgery, and a control group (unexplained infertility and no myomas) [40]. Women undergoing laparoscopic myomectomy had higher live-birth rates when compared to those with myomas who did not undergo surgery (42% [44/106] vs 11% [12/106], $P<0,001$, respectively), and to those with unexplained infertility and those without myomas (25% [27/106], $P<0,001$). The

authors did not comment on differences in ages between groups, and did not control for patient age when comparing pregnancy rates, thus limiting the impact of these results. Nonrandomized studies such as this one are potentially limited by selection bias in that women who underwent surgery had different types of myomas than women who did not have surgery.

Impact of Myomectomy on ART Pregnancy Rate

There are several level-II studies that evaluate the impact of fibroid removal on pregnancy rates, but very few that utilize an appropriate control group with myomas left in situ. Of the studies that do utilize an appropriate control group, definitive benefits of myomectomy on outcomes after ART have not been demonstrated. One cohort study compared 63 infertile women with intramural myomas to 100 age-matched controls without myomas undergoing the same stimulation protocol for IVF [35]. Of the 63 women with myomas, 19 underwent myomectomy prior to IVF [35].

Clinical pregnancy rates were not statistically different between groups (36% myomectomy vs 29% intramural myoma with no myomectomy vs 36% controls, $P=0,25$) [35]. Similar results were found in a retrospective cohort study of 58 women undergoing ART with a history of prior myomectomy ($n=47$) or myomas in situ ($n=11$) [41]. A total of 10 of the 11 subjects with myomas in situ had subserosal myomas, and 50.7% of the myomectomy group had subserosal myomas removed [41]. The groups were similar in age and duration of infertility, but the myomectomy group had a significantly higher incidence of primary infertility compared with the myoma group (74.5% vs 45.5%, $P<0,001$) [41]. There were similar clinical pregnancy rates between the groups, and in comparison to the overall IVF population [41]. However, the impact of this study is limited given the inclusion of primarily subserosal myomas in the in situ group which likely have very little impact on reproductive outcomes. An additional limiting factor includes the fact that overall pregnancy rates were much lower when this study was performed during the early days of ART.

While the aforementioned studies assessed removal of primarily intramural and subserosal myomas, the following study evaluated reproductive outcomes after ART for submucosal myomas and intramural myomas with a submucosal extension. Women were categorized according to the type of myoma they had removed either hysteroscopically or via abdominal approach (submucosal versus submucosal with intramural extension or intramural alone), as well as autologous vs donor oocyte IVF and were compared to controls without prior surgery and no myomas [42]. There were no differences in ongoing pregnancy rates or live-birth rates between groups, suggesting that removing the fibroids did not compromise fertility [42]. Similar results were seen in a study evaluating reproductive outcomes after tuboplasty [43]. This study assessed women with tubal infertility and the impact of myomectomy at the time of tuboplasty. No differences were detected in pregnancy rates or live-birth rates between groups [43]. These studies suggest that removal of myomas does not reduce pregnancy rates. However, these data do not clearly demonstrate an improvement in outcomes after myomectomy compared with no surgery. It must be recognized that many of these studies are underpowered, and the inclusion/exclusion criteria of the size and location of myomas in study subjects are inconsistent.

In contrast to these findings, a trial of 168 women with non-cavity-distorting myomas (one-five myomas; at least one >5 cm and no submucosal component) compared outcomes among those who underwent laparoscopy before ART vs women with myomas and no surgery prior to ART. Investigators reported a superior cumulative pregnancy rate (34% [28/84] vs 15% [13/84], $P<0,05$) and live-birth delivery rate (25% [21/84] vs 12%

[10/84], $P < 0.05$) in the group undergoing laparoscopy compared with the non-surgical group [44]. Benefit of myomectomy was observed in the surgical group of women who had at least one fibroid with a diameter > 5 cm and a normal uterine cavity, but age differences between groups were not reported or taken into consideration in the analysis. Additional limitations include lack of comparison of fibroid size and number between groups and potential selection bias as the subjects chose which intervention they received (surgery vs no surgery). Thus, while these trials suggest that myomectomy may improve pregnancy rates, concerns about selection bias and confounding by age make it difficult to recommend myomectomy to improve pregnancy and live-birth rates.

Of the systematic reviews published, most concluded that there is insufficient evidence regarding the effect of removal of intramural myomas (laparoscopic or open) on reproductive outcomes in infertile women [45, 46]. A recent systematic review [45] focused entirely on outcomes after ART, while a 2009 systematic review [46] included studies with a variety of fertility treatments and several studies with no treatment postoperatively. These findings were replicated by a systematic review, which included women with subfertility and in whom postoperative treatment included both expectant management with timed intercourse and ART [47]. This systematic review found no significant effect of myomectomy on clinical pregnancy rates based on the type of fibroid removed (intramural: odds ratio [OR] 1.88, confidence interval [CI] 0.57–6.14, one RCT, 45 women; submucosal: OR 2.04, CI 0.62–6.66, 52 women; intramural-subserosal: OR 2.0, CI 0.40–10.09, 31 women; intramural-submucosal: OR 3.24, CI 0.72–14.57, 42 women) [47]. These data were based on one randomized trial [39]. While two other systematic reviews have shown improvements in reproductive outcomes in women with subfertility and infertility after myomectomy, both are poor in quality. Postoperative treatment included both expectant management with timed intercourse and ART, respectively [48, 49].

Summary Statements

- There is insufficient evidence that removal of subserosal fibroids improves fertility. (Grade C)
- There is fair evidence that myomectomy does not impair reproductive outcomes (clinical pregnancy rates, livebirth rates) following ART. (Grade B)

DOES MYOMECTOMY IMPACT THE LIKELIHOOD OF PREGNANCY LOSS?

Compared to common study endpoints such as conception and live-birth rate, the rate of early pregnancy loss following myomectomy has been less frequently studied. This is due in part to the fact that few studies evaluating myomectomy utilize pregnancy loss as a primary outcome, and may only assess it as a secondary outcome. Moreover, the lack of appropriately controlled studies and inconsistent study designs have limited conclusions about the impact of myomectomy on early pregnancy loss rates.

Only one randomized trial assessed miscarriage rates in women with myomas and 1 year of infertility [39]. Miscarriage rates appeared lower only in women with submucosal myomas after abdominal myomectomy (5/13, 38.5% [surgery] vs 3/6, 50% [no surgery]), but this difference did not reach statistical significance [39]. There was no difference in miscarriage rates among women with intramural or submucosal myomas randomized to surgery or no surgery [39].

A systematic review [47] assessed the effect of open vs laparoscopic myomectomy on miscarriage rates in subfertile patients, according to two studies [50, 51]. The same systematic review showed no difference in miscarriage rates by type of fibroid removed after myomectomy vs no intervention, based on

one study [39]: intramural: OR 0.89, CI 0.14–5.48, 22 women; submucosal: OR 0.63, CI 0.09–4.40, 19 women; intramural-subserosal: OR 0.25, CI 0.01–4.73, 9 women; intramural-submucosal: OR 0.50, CI 0.03–7.99, 11 women [47]. In some systematic reviews, investigators determined either no difference in miscarriage rates after laparoscopic or open myomectomy or insufficient evidence regarding benefits of myomectomy on reproductive outcomes [45–47].

In two prospective, randomized trials that compared laparoscopy to laparotomy in patients with symptomatic leiomyomas or unexplained infertility, the rates of pregnancy loss prior to 12 weeks' gestation were similar [50, 51]. Similarly, no reduction in early pregnancy loss has been observed between surgical groups in several contemporary retrospective cohort studies and systematic reviews [46, 47, 52, 53]. In contrast, one retrospective cohort study of women with myomas and recurrent pregnancy loss reported a reduction in early pregnancy loss following laparoscopic myomectomy [40]. Given the small numbers of subjects with early pregnancy loss ($n=15$), it is difficult to evaluate the impact of laparoscopic myomectomy on the rate of pregnancy loss in this study.

A cohort study of patients with subserosal and intramural myomas who received either laparotomy or laparoscopy reported a benefit of the laparoscopic approach. In this retrospective study, the rates of pregnancy loss were reduced from a preoperative rate of 63.6% to a postoperative rate of 7.1% ($P=0.007$) in the laparoscopic group [54]. In the abdominal myomectomy group, the preoperative loss rate was 60% and declined to 20% postoperatively ($P=0.06$) [54]. However, the small number of subjects ($N=41$) in this study with a lack of comparison between groups limits interpretation of these findings.

As seen in studies evaluating conception and live birth as primary outcomes, studies that assess early pregnancy loss have variable results and are difficult to interpret due to very limited study population sizes and limited generalizability. As with the studies assessing pregnancy rates after myomectomy, laparoscopic studies often exclude those with cavity-distorting myomas, while those assessing the open approach demonstrate benefit from removal of these myomas; it is unknown whether the laparoscopic removal improves outcomes.

Summary Statement

- There is insufficient evidence that myomectomy (laparoscopic or open) reduces miscarriage rates. (Grade C)

DOES RESECTION OF SUBMUCOSAL FIBROIDS (TYPE 0, 1, OR 2) IMPROVE FERTILITY?

A single RCT has assessed reproductive outcomes with and without hysteroscopic myomectomy in women with submucosal myomas [39]. This trial examined 52 women with submucosal myomas ≤ 4 cm and otherwise unexplained infertility. Thirty women randomized to hysteroscopic myomectomy followed by 3 months' abstinence were compared with 22 women randomized to continued attempts at conception. Follow-up at 1 year demonstrated a clinical pregnancy rate of 43.3% (13/30) in women who had undergone surgery compared with 27.2% (6/22) in those who had not ($P < 0.05$) [39]. Similar findings were demonstrated in a separate comparison of 42 women with both intramural and submucosal myomas, with pregnancy rates at 1 year of 36.4% (8/22) in women who underwent hysteroscopic myomectomy compared with 15.0% (3/20) in women who did not ($P < 0.05$) [39]. While the authors report that their findings met statistical significance, reanalysis of the data by the ASRM Practice Committee and by a subsequent systematic review suggests that the differences did not meet statistical significance [47]. The study had several additional limitations. No power calculation was presented, and no information was provided

about the randomization process or blinding. The authors also did not specify whether there was a lower limit on the size of the included myomas, and live birth was not assessed. Two systematic reviews have examined fertility after hysteroscopic resection of submucosal myomas [47, 55], both of which only included the single randomized trial previously mentioned [39]. While the two reviews differed in their respective interpretations of the quality of the data, both concluded that there was insufficient evidence to conclusively demonstrate an effect of hysteroscopic myomectomy on improving reproductive outcomes, but that the possibility of a clinical effect could not be excluded.

Despite these negative findings from a single small RCT, a systematic review [46] incorporating both level-I [39] and level-II data [27, 33, 40–42, 56–58] contributed additional insight by performing a stratified analysis comparing women undergoing hysteroscopic myomectomy for submucosal myomas with two different control populations: women with myomas remaining in situ and infertile women with normal uterine cavities. In this more comprehensive analysis, women who underwent hysteroscopic myomectomy of submucosal fibroids had higher rates of clinical pregnancy when compared with women with myomas in situ (relative risk [RR] 2.03, CI 1.08–3.82, $P=0.028$), but comparable rates of clinical pregnancy when compared with infertile women with normal uterine cavities (RR 1.55, CI 0.99–2.39, NS). Live-birth rates in women after hysteroscopic myomectomy were similar to control subjects in both comparisons.

Data from several retrospective cohort studies [16, 41, 42, 57–59] also support the conclusion that clinical pregnancy rates are higher among women with submucosal myomas who undergo surgical resection, though the significance of this finding varies based on the individual series and the selected control group. Live-birth rates were not consistently assessed.

Summary Statement

- There is fair evidence that hysteroscopic myomectomy for submucosal fibroids improves clinical pregnancy rates. (Grade B)

DOES HYSTEROSCOPIC RESECTION OF SUBMUCOSAL MYOMAS AFFECT MISCARRIAGE RATES?

Miscarriage rates were lower after hysteroscopic myomectomy in the previously mentioned randomized trial, but numbers were too small to draw conclusions, and no significance testing was performed [39]. At the 1-year follow-up of 30 women with submucosal myomas randomized to hysteroscopic myomectomy, there were five miscarriages and eight ongoing pregnancies (miscarriage rate of 38.5%). Of the 22 women who were managed expectantly, there were three miscarriages and three ongoing pregnancies (miscarriage rate of 50%) [39].

A 2009 systematic review of myomectomy in women with infertility and fibroids did not demonstrate a significant difference in miscarriage rates after hysteroscopic resection of submucosal myomas compared with either women with myomas remaining in situ (RR 0.77, CI 0.36–1.66) or infertile women with normal cavities (RR 1.24, CI 0.48–3.24) [46].

Data on miscarriage rates were also widely inconsistent in retrospective cohort studies, many of which were significantly underpowered to address this outcome.

Summary Statement

- There is insufficient evidence to conclude that hysteroscopic myomectomy reduces the likelihood of early pregnancy loss in women with infertility and a submucous fibroid. (Grade C)

CONCLUSIONS

There has been significant controversy regarding the impact of uterine myomas on fertility and pregnancy outcomes. As a

result, the benefit of myomectomy (likelihood of conception and live birth, reduction of pregnancy loss) in women with asymptomatic myomas has also been uncertain. Based upon a comprehensive review of existing high-quality studies, there is insufficient evidence to conclude that myomas reduce the likelihood of achieving and maintaining pregnancy. There is fair evidence that hysteroscopic myomectomy for cavitydistorting fibroids improves clinical pregnancy rates, but insufficient evidence regarding the impact of this procedure on the likelihood of early pregnancy loss or live birth. Myomectomy is generally not advised to improve pregnancy outcomes in asymptomatic infertile women with non-cavity-distorting myomas. However, myomectomy may be reasonable in some circumstances including but not limited to severe distortion of the pelvic architecture complicating access to the ovaries for oocyte retrieval.

An association between a specific number, size, and location of myomas (excluding submucosal myomas or intramural myomas impacting endometrial cavity contour) and pregnancy outcomes has not been confirmed.

Unfortunately, prospective high-quality RCTs exclude subjects with submucosal fibroids or cavity-distorting intramural fibroids, and the impact of this subgroup of fibroids on the rate of conception, pregnancy loss, and live birth has been incompletely studied. Furthermore, heterogeneous study populations and designs, inconsistent use of controls, variable nomenclature classification for location, inconsistent primary endpoints (conception vs clinical pregnancy vs live birth vs early pregnancy loss), lack of adjustment for confounders of pregnancy outcomes, and lack of racial/ethnic diversity have limited our ability to interpret existing data. To this end, continued investigation of the association between myomas and pregnancy outcomes (both spontaneous and with elective fertility therapy) and if myomectomy confers a benefit for fertility and pregnancy outcomes is warranted.

Given the paucity of contemporary RCTs examining the impact of myomectomy, it is recommended that future multicenter prospective studies be performed with consistent patient selection and primary endpoints, validated myoma nomenclature for location, inclusion of reference groups who are infertile with myomas left in situ (no myomectomy performed) and infertile women without fibroids, respectively, and inclusion of patients with cavitydistorting intramural myomas. In addition to examining outcomes following ART, future studies should also evaluate outcomes in women undergoing less intensive treatments such as ovulation induction, intrauterine insemination, as well as attempts at timed-intercourse conception. In patients undergoing elective fertility therapy, consistent adjustments for age, ovarian-reserve testing, fertility diagnoses, and myomectomy approach (open, conventional laparoscopic, robot-assisted laparoscopic, and hysteroscopic) should also be implemented. Given the disparity in disease severity in women of African descent, it is also necessary to conduct prospective studies with larger groups of underrepresented minority women to assess for any ethnic-specific effects of fibroids following myomectomy and during attempts to become pregnant. While outside the scope of this document, more data are needed to determine the impact of fibroids and myomectomy on long-term obstetric outcomes.

UNANSWERED QUESTIONS

- What is the impact of leiomyomas on fecundability?
- Does the degree of cavity distortion impact the benefit of myomectomy? Better assessment of the cavity in clinical trials is needed.
- What is the true impact of intramural fibroids with no submucosal component on reproductive outcomes?
- What is the value of myomectomy on ART outcomes?

SUMMARY

- There is insufficient evidence to conclude that myomas reduce the likelihood of achieving pregnancy with or without fertility treatment. (Grade C)
- There is insufficient evidence to determine that a specific myoma size, number, or location (excluding submucosal myomas or intramural myomas impacting the endometrial cavity contour) is associated with a reduced likelihood of achieving pregnancy or an increased risk of early pregnancy loss. (Grade C)
- There is insufficient evidence that removal of subserosal fibroids improves fertility. (Grade C)
- There is fair evidence that myomectomy does not impair reproductive outcomes (clinical pregnancy rates, livebirth rates) following ART. (Grade B)
- There is insufficient evidence that myomectomy (laparoscopic or open) reduces miscarriage rates. (Grade C)
- There is fair evidence that hysteroscopic myomectomy for submucosal myomas improves clinical pregnancy rates. (Grade B)
- There is insufficient evidence to conclude that hysteroscopic myomectomy reduces the likelihood of early pregnancy loss in women with infertility and a submucous fibroid. (Grade C)

RECOMMENDATIONS

- In asymptomatic women with cavity-distorting myomas (intramural with a submucosal component or submucosal), myomectomy (open or laparoscopic or hysteroscopic) may be considered to improve pregnancy rates.
- Myomectomy is generally not advised to improve pregnancy outcomes in asymptomatic infertile women with non-cavity-distorting myomas. However, myomectomy may be reasonable in some circumstances, including but not limited to severe distortion of the pelvic architecture complicating access to the ovaries for oocyte retrieval.

REFERENCES

- Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100-7.
- Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94:435-8.
- Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon JP, Haneke K, Vahdat HL, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:19887-92.
- Huyck KL, Panhuysen CIM, Cuenco KT, Zhang J, Goldhammer H, Jones ES, et al. The impact of race as a risk factor for symptom severity and age at diagnosis of uterine leiomyomata among affected sisters. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:e1-9.
- Wechter ME, Stewart EA, Myers ER, Kho RM, Wu JM. Leiomyoma-related hospitalization and surgery: prevalence and predicted growth based on population trends. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:492.e1-5.
- Spies JB, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Levine BA, Coyne K. Outcomes from leiomyoma therapies: comparison with normal controls. *Obstet Gynecol* 2010;116:641-52.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet* 2011;113:3-13.
- Johnson G, MacLehose RF, Baird DD, Laughlin-Tommaso SK, Hartmann KE. Uterine leiomyomata and fecundability in the Right from the Start study. *Hum Reprod* 2012;27:2991-7.
- Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, Seed P, Taylor A, Braude P. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2001;16:2411-7.
- Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, Hahn SJ, Sparks AE, Syrop CH. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod* 1998;13:192-7.
- Moon JW, Kim CH, Kim JB, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Alterations in uterine hemodynamics caused by uterine fibroids and their impact on in vitro fertilization outcomes. *Clin Exp Reprod Med* 2015;42:163-8.
- Bozdog G, Esinler I, Boynukalin K, Aksu T, Gunalp S, Gurgan T. Single intramural leiomyoma with normal hysteroscopic findings does not affect ICSI-embryo transfer outcome. *Reprod Biomed Online* 2009;19: 276-80.
- Klatsky P, Lane D, Ryan I, Fujimoto V. The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age. *Hum Reprod* 2007;22:521-6.
- Nejad ES, Moini A, Amirchaghmaghi E, Rashidi BH, Pour PJ, Neko EA. Effect of intramural uterine myoma on the outcome of ART cycles. *Iran J Reprod Med* 2007;5:65-8.
- Vimercati A, Scioscia M, Lorusso F, Laera AF, Lamanna G, Coluccia A, et al. Do uterine fibroids affect IVF outcomes? *Reprod Biomed Online* 2007;15: 686-91.
- Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in patients with small intramural uterine fibroids during IVF treatment. *Hum Reprod* 2005;20:501-6.
- Check JH, Choe JK, Lee G, Dieterich C. The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. *Hum Reprod* 2002;17:1244-8.
- Yarali H, Bukulmez O. The effect of intramural and subserous uterine fibroids on implantation and clinical pregnancy rates in patients having intracytoplasmic sperm injection. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:30-3.
- Wang W, Check JH. Effect of corporal fibroids on outcome following embryo transfer in donor-oocyte recipients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31:263-4.
- Dieterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Fox F. The presence of small uterine fibroids not distorting the endometrial cavity does not adversely affect conception outcome following embryo transfer in older recipients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27:168-70.
- Lu N, Wang Y, Su YC, Sun YP, Guo YH. Effects of the distance between small intramural uterine fibroids and the endometrium on the pregnancy outcomes of in vitro fertilization-embryo transfer. *Gynecol Obstet Invest* 2015;79:62-8.
- Yan L, Ding L, Li C, Wang Y, Tang R, Chen ZJ. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil Steril* 2014;101:716-21.
- Güven S, Kart C, Unsal MA, Odaci E. Intramural leiomyoma without endometrial cavity distortion may negatively

- affect the ICSI - ET outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:102.
25. Levens ED, Stegmann BJ, Feinberg EC, Larsen FW. Ultrasonographic characteristics of the endometrium among patients with fibroids undergoing ART. *Fertil Steril* 2008;89:1005-7.
 26. Khalaf Y, Ross C, El-Toukhy T, Hart R, Seed P, Braude P. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2006;21:2640.
 27. Gianaroli L, Gordts S, D'Angelo A, Magli MC, Brosens I, Cetera C, et al. Effect of inner myometrium fibroid on reproductive outcome after IVF. *Reprod Biomed Online* 2005;10:473-7.
 28. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Melo NR, Abdelmassih R. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004;81:582-7.
 29. Healy DL. Impact of uterine fibroids on ART outcome. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 5):845-7.
 30. Somigliana E, De Benedictis S, Vercellini P, Nicolosi AE, Benaglia L, Scarduelli C, et al. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study. *Hum Reprod* 2011;26:834-9.
 31. Horcajadas JA, Goyri E, Higon MA, Martinez-Conejero JA, Gambadauro P, Garcia G, et al. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3490-8.
 32. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril* 2001;75:405-10.
 33. Wang W, Check JH, Dieterich C, Lurie D. Effect of fibroids on cumulative probability of pregnancy in women taking follicle maturing drugs without assisted reproductive technology. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001;28:86-8.
 34. Christopoulos G, Viismas A, Salim R, Islam R, Trew G, Lavery S. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria. *BJOG* 2017;124:615-21.
 35. Aboulghar MM, Al-Inany HG, Aboulghar MA, Serour GI, Mansour RT. The effect of intramural fibroids on the outcome of IVF. *Mid East Fertil Soc J* 2004;9:263-7.
 36. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein MD. Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:139-3.
 37. Hartmann KE, Velez Edwards DR, Savitz DA, Jonsson-Funk ML, Wu P, Sundermann AC, et al. Prospective cohort study of uterine fibroids and miscarriage risk. *Am J Epidemiol* 2017;7:1-9.
 38. Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, Hill JA 3rd, Doubilet PM. Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 2001;29:261.
 39. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:106-9.
 40. Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Flamigni C. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:441-5.
 41. Seoud M, Patterson R, Musher S, Coddington C. Effects of myoma or prior myomectomy on In Vitro Fertilization (IVF) performance. *J Assist Reprod Genet* 1992;9:217-21.
 42. Surrey E, Minjarez D, Stevens J, Schoolcraft W. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2005;83:1473-9.
 43. Guillaume J, Benjamin F, Jean-Gilles M, Ajah M, Tabassi G, Kenel-Pierre C. Myomectomy and tubuloplasty performed at the same time in cases of distal tubal obstruction with associated fibroids. *J Reprod Med* 2000;45:461-4.
 44. Bulletti C, De Ziegler D, Levi Setti P, Cicinelli E, Polli V, Stefanetti M. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1034:84-92.
 45. Galliano D, Bellver J, Diaz-Garcia C, Simon C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum Reprod Update* 2015;21:13-38.
 46. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215-23.
 47. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD003857.
 48. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gmel V, et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod* 2010;16:1-11.
 49. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002;17:1424-30.
 50. Palomba S, Zupi E, Falbo A, Russo T, Marconi D, Tolino A, et al. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparoscopic myomectomy: reproductive outcomes. *Fertil Steril* 2007;88:933-41.
 51. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000;15:2663-8.
 52. Kim MS, Uhm YK, Kim JY, Jee BC, Kim YB. Obstetric outcomes after uterine myomectomy: Laparoscopic versus laparotomic approach. *Obstet Gynecol Sci* 2013;56:375-81.
 53. Hackethal A, Westermann A, Tchartchian G, Oehmke F, Tinneberg HR, Muenstedt K, et al. Laparoscopic myomectomy in patients with uterine myomas associated with infertility. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2011;20:338-5.
 54. Campo S, Campo V, Gambadauro P. Reproductive outcome before and after laparoscopic or abdominal myomectomy for subserosal or intramural myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:215-9.
 55. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD009461.
 56. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998;70:687-91.
 57. Narayan R, Rajat, Goswamy K. Treatment of submucosal fibroids, and outcome of assisted conception. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1:307-11.
 58. Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, Keltz MD. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999;94:168-71.
 59. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Nagy ZP, Abdelmassih R. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive. *Fertil Steril* 2003;80:1371-5.

Миомэктомия у бессимптомных пациентов для улучшения фертильности и/или снижения частоты выкидышей: рекомендации

Практический комитет Американского общества репродуктивной медицины
Американское общество репродуктивной медицины, Бирмингем, Алабама

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурьяк

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(17\)30493-4](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(17)30493-4)

Целью этого систематического обзора является оценка влияния миомы матки на вероятность наступления и потери беременности, а также влияние миомэктомии на результаты беременности у женщин без симптомов. В данное время недостаточно доказательств того, что наличие миомы снижает вероятность наступления беременности. Однако есть доказательства того, что миомэктомия (открытая или лапароскопическая) для миом, деформирующих полость матки (интрамуральные или интрамуральные с подслизистым компонентом), улучшает показатели беременности и снижает риск ранней потери беременности. Также существует доказательство того, что гистероскопическая миомэктомия для миом, деформирующих полость матки, улучшает клинические показатели беременности, однако недостаточно доказательств влияния этой процедуры на вероятность рождения ребенка или ранней потери беременности. В то же время для женщин с асимптомными, деформирующими полость матки, миомами миомэктомия может считаться оптимизирующей результаты беременности. (*Fertil Steril* 2017; 108: 416-25. 2017 Американское общество репродуктивной медицины).

Миома матки (лейомиома, миомы, фибромы) является наиболее распространенной опухолью репродуктивного тракта с суммарной частотой 70% у женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Эти доброкачественные моноклональные опухоли более распространены среди женщин африканского происхождения и характеризуются наличием наиболее тяжелых симптомов у этой категории пациентов [3, 4]. По сравнению с европейскими женщинами с симптоматическими миомами женщины африканского происхождения обычно обращаются к врачам в более молодом возрасте со значительно более выраженной патологией (большой размер и число) [3].

Согласно данным Бюро переписи населения США (US Census Bureau) за 2007 год, было зарегистрировано более 355 000 случаев обращения к врачу, связанных с миомой [5]. По оценкам частоты госпитализации, связанной с миомой, к 2050 году она увеличится на 23%, что в основном связано с меняющейся демографией страны [5]. Согласно базе данных Nationwide Nation (NIS) 2007 года (www.hcup-us.ahrq.gov), миомэктомия составляет 30 000 из этих госпитализаций. Частота миомэктомии составляет 9,2 на 10 000 женщин среди афро-американских женщин и 1,3 на 10 000 – среди белых женщин [5].

Предшествующие исследования иллюстрируют успешное использование миомэктомии для облегчения симптомов и улучшения качества жизни, ассоциированного со здоровьем [6]. В то же время, были значительные разногласия в отношении влияния миомы матки на показатели рождаемости и беременности, особенно по вопросу удаления миомы у бессимптомных женщин для улучшения показателей фертильности или беременности.

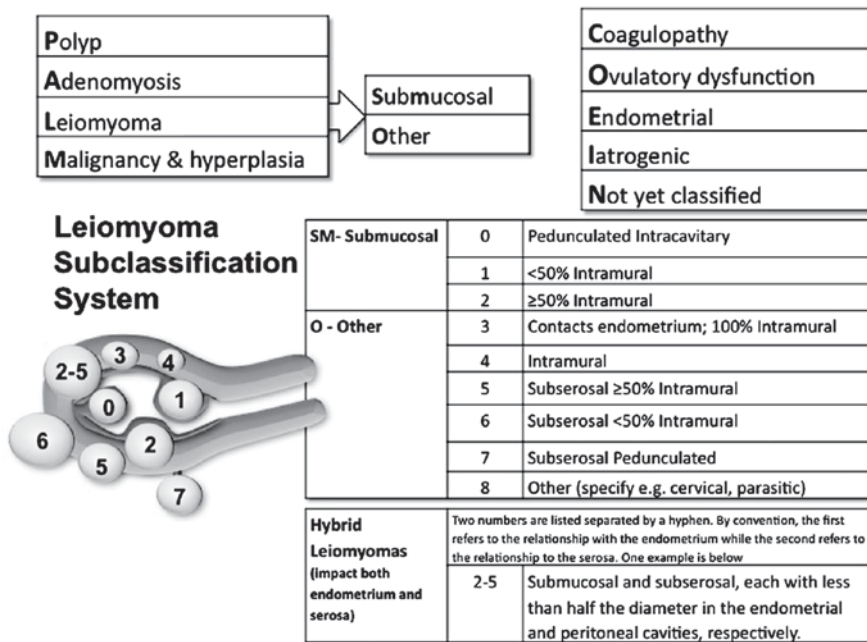
Кроме того, важным вопросом является использование согласованной терминологии для определения местоположения миомы и определения влияния различных типов ми-

омы на фертильность. Большинство врачебных обществ и клинических исследований используют схему International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) для определения местоположения фибромы (рисунок) [7].

Ограничения в литературе

Данные, оценивающие репродуктивные исходы, связанные с миомами, получены в основном из наблюдательных исследований. Такие исследования проблемные и неоднозначные, поскольку они подвержены риску смещения и включают смешанные переменные. Например, женщины с миомами, как правило, старше, по сравнению с женщинами без миом, также наблюдается тенденция представления разных, четко определенных этнических групп. В отношении исследований, оценивающих преимущества миомэктомии, литература в основном состоит из исследований уровня II и III, которые включают небольшие гетерогенные популяции пациентов (бесплодные и фертильные, симптоматические и бессимптомные), характеризуют миомы непоследовательно (с точки зрения местоположения, размера и количества) и часто непоследовательно или не всесторонне оценивают клинически значимые репродуктивные исходы, такие, как время до наступления беременности, частота клинической беременности, коэффициент рождаемости и коэффициент выкидыша. Кроме того, гетерогенность, наблюдаемая в размерах и расположении миом, затрудняет обобщение результатов, поскольку обе эти переменные непоследовательно характеризуются в исследованиях и могут модифицировать симптомы, а также хирургические результаты. Лапароскопические исследования чаще всего включают пациентов с субсерозными миомами и редко – пациентов с миомами, имеющими субмукозный компонент, которые чаще встречаются в сериях случаев, касающихся абдоминальных миомэктомий и обычно состоящих из пациентов с большими миомами.

Кроме того, во многих исследованиях основное внимание уделяется популяции женщин, которым применили вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ); однако другие включают «бесплодных» женщин при отсутствии описания способов зачатия после операции. Большинство систематических обзоров включают субъектов с природными зачатиями, так же, как и беременности в результате ВРТ. Кроме того, большинство исследований небольшие, с недостаточной мощностью для выявления клинически значимых ассоциаций. В результате интерпретация данных о влиянии различных хирургических путей миомэктомии на зачатие и частоту потери беременности затруднительна. Также трудно разработать определенные клинические рекомендации из-за гетерогенности расположения и размеров лейомиом, разнообразия клинических симптомов и диапазона методологий и конечных точек исследований в доступной литературе. Целью этого систематического обзора является оценка наличия доказательств того, что миома матки влияет на вероятность наступления беременности и раннюю потерю беременности соответственно, а также оценка влияния миомэктомии на



International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification system for fibroid location. (Adapted from Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynecol Obstet 2011;113:3-13. Published by Elsevier Ireland Ltd. Reprinted by permission of Elsevier [7]).

ASRM. Myomas, myomectomy, and fertility. Fertil Steril 2017.

течение беременности и показатели рождаемости у бессимптомных женщин репродуктивного возраста. Несмотря на то что акушерские результаты важны для рассмотрения, их обсуждение выходит за рамки данного документа.

МЕТОДЫ

Это руководство по клинической практике основывалось на систематическом обзоре литературы, проведенном в электронной базе данных MEDLINE через PubMed от 3 марта 2016 года. Не устанавливались никаких ограничений относительно времени публикаций или языка, однако впоследствии были отобраны статьи на английском языке. В результате поиска и экспертизы первичных и обзорных статей было отобрано 1785 исследований, из которых 88 были включены в обзор.

Было использовано сочетание следующих медицинских рубрик или текстовых слов:

- аборт;
- ВРТ;
- вспомогательные репродуктивные технологии;
- рождение;
- эмболизация;
- перенос эмбрионов;
- эндоскопия;
- фертильность;
- оплодотворение in vitro;
- миома;
- фиброма;
- фибромиома;
- гистероскопия;
- внутриматочное осеменение;
- внутриматочная патология;
- экстракорпоральное оплодотворение;
- ВМИ;
- ЭКО;
- лапароскопия;
- лапаротомия;
- лейомиома;

- метропластика;
- выкидыш;
- миомэктомия;
- беременность;
- исход беременности;
- удаление;
- репродуктивные технологии;
- новообразования матки.

Первоначально заголовки потенциально релевантных статей были проверены и пересмотрены для разработки критериев включения/исключения. В конечном счете оценивались только исследования, которые соответствовали критериям включения. Исследования включались, если они соответствовали одному из следующих критериев: первичные доказательства (клинические испытания), в которых оценивалась эффективность процедуры, коррелированная с мерой исхода (беременность, овуляция или показатели рождаемости); мета-анализ; соответствующие статьи из библиографий идентифицированных статей.

Четыре члена независимой группы рассмотрели полные статьи, которые потенциально соответствовали критериям отбора. Окончательное решение о включении или исключении принималось при рассмотрении статей в полном объеме. Разногласия рецензентов относительно включения обсуждались и решались путем консенсуса или арбитража после консультации с независимым рецензентом / эпидемиологом.

Уровень доказательности оценивался с использованием следующей системы классификации и присваивался для каждой ссылки в библиографии:

- Уровень I Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
- Уровень II Систематический обзор комбинаций РКИ, контролируемых исследований без рандомизации и когортных исследований
- Контролируемые исследования без рандомизации
- Когортные исследования

- Исследования случай–контроль
- Уровень III Описательные исследования, серии случаев, отчеты о случаях, письма, несистематические обзоры, мнения, основанные на клиническом опыте, и отчеты экспертных комитетов.

Сила рекомендаций была оценена следующим образом:

Класс А: Есть хорошие доказательства, подтверждающие рекомендации, как за, так и против.

Класс В: Есть доказательства для поддержки рекомендаций, как за, так и против.

Класс С: Недостаточно доказательств, подтверждающих рекомендации, за или против.

КАКОВО ВЛИЯНИЕ ЛЕЙОМИОМЫ НА РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ?

Лейомиомы матки могут вызывать явные анатомические нарушения маточной архитектуры. В частности, подслизистые лейомиомы могут влиять на полость эндометрия, тем самым достоверно влияя на имплантацию и развитие эмбриона. Также миомы могут иметь интрамуральное и субсерозное расположение. Такие лейомиомы могут достигать больших размеров вплоть до появления симптомов тазового давления или боли и могут потенциально нарушать фертильность и течение беременности. В этом документе рассматриваются данные обсервационных исследований, сравнивающих репродуктивные результаты у женщин с и без миом. Документ разделен на две части: исследования, в которых оценивается влияние фибром на вероятность достижения беременности и исследований, которые оценивают влияние миомы на вероятность сохранения беременности.

Вероятность достижения беременности

Частота самопроизвольной беременности. Имеются ограниченные данные, оценивающие влияние бессимптомных миом на вероятность наступления природной беременности. Только одно обсервационное исследование сравнивало время согласно самоотчетам пациентов о беременности с и без миом, которые не получали лечения относительно бесплодия. В этом исследовании не было найдено достоверной связи между наличием, типом, расположением или размером миомы, а также временем наступления беременности [8]. Основным ограничением этого исследования является то, что включались только беременные, поэтому фертильность не оценивалась проспективно у небеременных женщин. Таким образом, данный дизайн исследования может привести к искажению результатов в сторону неспособности найти существенную связь.

Частота беременности, наступившей с помощью применения репродуктивных технологий. Большинство доступных данных включают исследования, оценивающие влияние фибромиом на успех лечения бесплодия, особенно оплодотворение *in vitro* (ЭКО). В нескольких проспективных когортных исследованиях изучалось влияние лейомиом на беременность после ЭКО. Наибольшее исследование показало снижение частоты клинической беременности относительно трансплантации эмбрионов (23,3% у женщин с интрамуральными миомами ≤ 5 см (средний размер составлял 2,3 см, а 90% – 2,1–2,5 см) по сравнению с 34,1% у женщин без миомы) [9]. Однако это исследование подверглось критике, так как женщины с лейомиомами ($n=112$) были старше (36,4 года по сравнению с 34,6 года в группе без миом [$n=322$]), и результаты, возможно, подверглись смещению из-за возраста. Проспективное исследование у женщин с фибромиомами, не деформирующими полость матки, и бесплодными женщинами без фибромиом в качестве группы контроля показало снижение показателей клинической беременности и родов [10]. В группе с миомами насчитывалось 34 клинические беременности (37%) и 30 родов (33%), в контрольной группе – 48 клинических беременностей (53%) и 44 родов (48%). Средний размер миом составлял 28,7 мм. Еще одно проспективное когортное исследование показало, что у женщин с миомами, не деформирующими полость матки ($n=77$), наблюдались сходные показатели беременности при переносе эмбрионов по сравнению с женщинами без миом ($n=312$) [11]. Несколько других исследований, посвященных этой проблеме, являются ретроспективными, и большинство из них не могут продемонстрировать разницу между затронутыми и незатронутыми группами [12–21]. Из оставшихся ретроспективных исследований были получены данные для поддержки [22–29] и опровержения [23, 30–33] отрицательного воздействия лейомиом на клиническую беременность или показатели рождаемости. Попытки консолидировать данные усложняются из-за существенных вариаций в характеристиках популяции пациентов и изучаемых лейомиом.

Эти различия в типе лейомиом и характеристиках пациентов также ограничивают способность определять, насколько размер и местоположение лейомиомы влияют на репродуктивные исходы. Например, лейомиома в 2,5 см, которая идентифицируется как субсерозная, может иметь минимальное влияние на исход беременности, тогда как субмукозная лейомиома такого же размера может оказать большое влияние. Кроме того, многие женщины страдают от множественных лейомиом, а набирать женщин, у которых одинаковое количество, размер и местоположение лейомиомы, чтобы устранить эти факторы смещения, чрезвычайно трудно. Поэтому исследования показали противоречивые результаты в отношении репродуктивных исходов, связанных с размером миомы. Например, некоторые данные подтверждают, что более крупные лейомиомы $>2,85$ см [23] или $>3,0$ см [34] отрицательно влияют на фертильность, в то время как другие исследования показывают, что лейомиомы <5 см не оказывают никакого влияния [8, 16, 18, 24, 30, 31]. Кроме того, исследования показывают, что местоположение и число не являются хорошими предикторами в отношении репродуктивной функции [16, 28, 30, 35, 36], однако многие из этих исследований специально исключали женщин, у которых диагностированы субмукозные лейомиомы. Учитывая противоречивые результаты, невозможно дать никакой конкретной рекомендации.

Вероятность сохранения беременности

Нет никаких исследований высокого качества, оценивающих вероятность сохранения беременности у женщин с фибромиомой. Одно из крупнейших эпидемиологических исследований, изучающих связь между фибромиомой и выкидышем, включало более 5500 женщин в течение I триместра беременности с последующим наблюдением за ними до родов. После корректировки потенциально смещающих факторов не было обнаружено различий в риске выкидыша у женщин с и без миомы [37]. С другой стороны, небольшое ретроспективное исследование показало более высокий показатель потери беременности (14% против 7,6%, $P<0,05$, точный тест Фишера) у 143 женщин с миомой по сравнению с 715 женщинами без миомы после документирования сердечных тонов плода в течение I триместра [38]. Оба этих исследования имеют ограничения, касающиеся набора пациентов, поскольку женщин включали во время беременности [38]. Метод и время установления диагноза (либо при антенатальном наблюдении, либо во время УЗ-сканирования во II триместре) могут искусственно смещать результаты в сторону отсутствия ассоциации. Кроме того, необходимо признать, что женщины, которые достигают беременности с лейомиомой, могут быть подгруппой, отличной от женщин, которые, имея лейомиому, пытаются добиться беременности.

Резюме заявления

- Разнообразные исследования, несогласованная классификация, размер, местоположения лейомиомы и недостатки дизайна при наборе пациентов значительно ограничивают интерпретацию результатов существующих исследований, которые оценивают влияние миомы на вероятность достижения и течения беременности.

- Недостаточно доказательств того, что миомы уменьшают вероятность достижения беременности с или без лечения бесплодия. (Класс С)

- Недостаточно доказательств того, что конкретный размер, число или местоположение миомы (за исключением субмукозных или интрамуральных миом, деформирующих полость матки) связаны с уменьшенной вероятностью достижения беременности или повышенным риском ранней потери беременности. (Класс С)

УЛУЧШАЕТ ЛИ МИОЭКТОМИЯ РЕЗУЛЬТАТЫ ФЕРТИЛЬНОСТИ ДЛЯ ЖЕНЩИН С ИНТРАМУРАЛЬНЫМИ ИЛИ СУБСЕРОЗНЫМИ ФИБРОМИОМАМИ?

Влияние миомэктомии на частоту беременностей, наступивших без использования репродуктивных технологий.

Женщины с бесплодием и миомой представляют собой уникальную проблему для врачей. Когда возникают выраженные симптомы, связанные с миомой, такие, как тяжелые менструальные кровотечения, или симптомы, связанные с увеличением размера миомы, миомэктомия обычно рекомендуется для облегчения симптомов. Однако в случае женщин, страдающих бесплодием или с рецидивирующей потерей беременности, в отсутствие симптомов, связанных с миомой, рекомендации по лечению менее ясны, учитывая качество литературы, касающейся влияния миомэктомии на результаты фертильности. Учитывая неоднородность данных, исследования, в которых оценивались результаты фертильности после абдоминального подхода (лапароскопическая, роботизированная и открытая миомэктомия), были объединены, чтобы помочь обобщить имеющиеся данные о влиянии миомэктомии на результаты репродуктивной функции.

Существует только одно рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), которое сравнивало миомэктомию с отсутствием хирургического лечения у женщин с миомой и бесплодием [39]. В этом исследовании 181 женщина с одиночной миомой размером ≤ 4 см и, по меньшей мере, 1 годом бесплодия были рандомизированы на операцию (лапаротомия или гистероскопия: $n=92$ – для удаления миомы против отсутствия операции – $n=89$). Последующее наблюдение продолжалось 1 год. Участникам было предложено проводить «половые акты без использования контрацепции с целью достижения беременности» после операции, никто не получал лечения бесплодия. Клинические показатели беременности оценивались на основании расположения миомы и вмешательства. Миомэктомия не была связана с улучшением показателей беременности у женщин с интрамуральными ($n=23$, 56,5%, не значимо [НЗ]) или субсерозными ($n=11$, 63,6%, НЗ) миомами ≤ 4 см. К сожалению, продолжительность наблюдения в течение года была относительно небольшой, а число женщин в каждой подгруппе было невелико, что ограничивало интерпретацию этих результатов.

Несколько исследований II уровня продемонстрировали улучшение показателей беременности и рождаемости после миомэктомии. В проспективном, нерандомизированном когортном исследовании изучались репродуктивные исходы у 318 женщин с рецидивирующей потерей беременности (≥ 2 выкидышей) или необъяснимым бесплодием. Сравнение проводилось между теми, кто подвергся лапароскопической мио-

эктомии, теми, кто имел миому и не подвергся операции, и контрольной группой (необъяснимое бесплодие и отсутствие миомы) [40]. У женщин, перенесших лапароскопическую миомэктомию, были более высокие показатели рождаемости по сравнению с пациентками с миомами, которые не подвергались хирургическому вмешательству (42% [44/106] против 11% [12/106] соответственно; $P<0,001$) и с необъяснимым бесплодием без миомы (25% [27/106]; $P<0,001$). Авторы не комментировали различия в возрасте между группами и не контролировали возраст пациента при сравнении показателей наступления беременности, тем самым ограничивая имплементацию результатов. Нерандомизированные исследования, такие, как это, потенциально ограничиваются искажением данных на этапе набора пациентов, поскольку женщины, перенесшие операцию, и женщины, не проходившие оперативного лечения, имели разные типы миомы.

Влияние миомэктомии на частоту беременности после ВРТ

Существует несколько исследований II уровня, которые оценивают влияние миомэктомии на частоту беременности, однако очень немногие используют соответствующую контрольную группу пациентов с миомой без хирургических вмешательств. Среди исследований, в которых использовалась подходящая контрольная группа, окончательные преимущества миомэктомии в отношении результатов ВРТ не были продемонстрированы. В одном когортном исследовании сравнивали 63 бесплодные пациентки с интрамуральными миомами со 100 пациентками контрольной группы, сопоставимых по возрасту, без миом и которые подвергались такому же протоколу стимуляции в ЭКО [35]. Из 63 женщин с миомами 19 подверглись миомэктомии до ЭКО [35].

Частота клинической беременности не была статистически различной между группами (36% миомэктомии против 29% интрамуральных миом без миомэктомии против 36% группы контроля, $P=0,25$) [35]. Аналогичные результаты были обнаружены в ретроспективном когортном исследовании у 58 женщин, проходящих процедуры ВРТ с историей предшествующей миомэктомии ($n=47$), или наличием миомы ($n=11$) [41]. В общей сложности 10 из 11 пациенток с миомой имели субсерозные миомы, а в группе миомэктомии у 50,7% были субсерозные миомы [41].

Группы были сопоставимы по возрасту и продолжительности бесплодия, однако группа миомэктомии имела значительно более высокий уровень первичного бесплодия по сравнению с группой миомы (74,5% против 45,5%; $P<0,001$) [41]. Наблюдалась сходная частота клинической беременности между группами и по сравнению с общей популяцией ЭКО [41]. Тем не менее, влияние этого исследования ограничено, учитывая включение преимущественно подсерозных миом, которые, вероятно, очень мало влияют на репродуктивные результаты. Дополнительным ограничивающим фактором является то, что общий уровень беременности после применения ВРТ был намного ниже, поскольку исследование было выполнено в период становления ВРТ.

В то время как в вышеупомянутых исследованиях оценивалось удаление прежде всего интрамуральных и субсерозных миом, в следующем исследовании оценивались репродуктивные результаты после применения ВРТ при субмукозных и интрамурально-субмукозных миомах. Женщины были классифицированы в соответствии с типом миомы, которая подверглась удалению либо гистероскопически, либо с помощью абдоминального подхода (субмукозные и интрамурально-субмукозные). Кроме того, сравнивались программы ЭКО с обычными и донорскими ооцитами, с контролем без предшествующих операций и миом [42]. Не было найдено различий в текущих показателях беременности или рождаемости

среди групп, что указывает на то, что удаление миомы не ухудшало фертильности [42]. Аналогичные результаты были обнаружены в исследовании, посвященном репродуктивным исходам после пластики маточных труб [43]. Это исследование оценило женщин с трубным бесплодием и влиянием миомэктомии во время пластики маточных труб. Не выявлено различий в показателях беременности или рождаемости между группами [43]. Эти исследования показывают, что удаление миомы не снижает частоты беременности. Однако эти данные наглядно демонстрируют улучшение результатов после миомэктомии по сравнению с отсутствием операции. Следует признать, что многие из этих исследований не имеют достаточной силы, а критерии включения/исключения, размеры и местоположение миомы у субъектов исследования несовместимы.

В отличие от этих результатов, исследование с участием 168 женщин с миомами, не деформирующими полость (от одной до пяти миом размером, по крайней мере, 5 см и отсутствие подслизистого компонента), где сравнивали тех, кто подвергся лапароскопии до ВРТ с женщинами с миомами без хирургических вмешательств до применения ВРТ. Исследователи сообщили о высокой общей частоте беременности (34% [28/84] против 15% [13/84]; $P < 0,05$) и рождаемости (25% [21/84] против 12% [10/84]; $P < 0,05$) в группе с лапароскопией по сравнению с нехирургической группой [44]. Преимущество миомэктомии наблюдалось в хирургической группе женщин, у которых была, по крайней мере, одна фиброма диаметром > 5 см и нормальная полость матки, однако возрастные различия между группами не были учтены при анализе. Дополнительные ограничения включают отсутствие сравнения размеров и количества фибромиом между группами и выбор испытываемых лечения (операция против отсутствия операции). Таким образом, хотя эти исследования свидетельствуют о том, что миомэктомия может улучшить показатели беременности, беспокойство по поводу искажения при отборе пациентов, касающееся возраста, не дает возможности рекомендовать миомэктомию для улучшения показателей беременности и рождаемости.

Из опубликованных систематических обзоров в большинстве пришли к выводу, что данных о влиянии удаления интрамуральных миом (лапароскопически или открыто) на репродуктивные результаты у бесплодных женщин недостаточно [45, 46]. Недавний систематический обзор [45] полностью сосредоточился на результатах после применения ВРТ, в то время как систематический обзор [46] в 2009 году включал исследования с различными видами лечения бесплодия и несколько исследований без лечения после операции. Эти результаты были воспроизведены путем систематического обзора, который включал женщин с субфертильностью, у которых послеоперационное лечение включало как выжидательную тактику с планируемыми половыми актами, так и применение ВРТ [47]. В этом систематическом обзоре не было обнаружено существенного влияния миомэктомии на клинические показатели беременности, основанные на типе удаляемой фибромы (45 – интрамуральные: отношение шансов [ОШ] 1,88, доверительный интервал [ДИ]: 0,57–6,14; 52 – субмукозные: ОШ 2,04, ДИ: 0,62–6,66; 31 – интрамурально-субсерозные: ОШ 2,0, ДИ: 0,40–10,09; 42 – интрамурально-субмукозные: ОШ 3,24, ДИ: 0,72–14,57) [47]. Эти данные были основаны на одном рандомизированном исследовании [39]. В то время как два других систематических обзора показали улучшение репродуктивных результатов у женщин с субфертильностью и бесплодием после миомэктомии – оба они имеют низкое качество. Послеоперационное лечение включало как выжидательную тактику с планируемыми половыми актами, так и применение ВРТ соответственно [48, 49].

Резюме заявления

- Недостаточно доказательств того, что удаление субсерозных фибром улучшает фертильность. (Класс С)
- Имеются доказательства того, что миомэктомия не ухудшает репродуктивных исходов (показатели клинической беременности, показатели рождаемости) после применения ВРТ. (Класс В)

ВЛИЯЕТ ЛИ МИОМЭКТОМИЯ НА ВОЗМОЖНОСТЬ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ?

По сравнению с обычными конечными точками исследования, такими, как зачатие и коэффициент рождаемости, частота ранней потери беременности после миомэктомии была менее изучена. Частично это объясняется тем, что в немногих исследованиях, посвященных оценке миомэктомии, в качестве первичного исхода используется потеря беременности. Более того, отсутствие должным образом спланированных контролируемых исследований обуславливает ограниченные выводы о влиянии миомэктомии на ранние показатели потери беременности.

Только одно рандомизированное исследование оценивало уровень выкидышей у женщин с миомой и 1 годом бесплодия [39]. После миомэктомии показатели выкидышей оказались ниже только у женщин с субмукозными миомами (5/13, 38,5% против 3/6, 50% [без операции]), однако эта разница не достигла статистической значимости [39]. Не было различий в показателях выкидышей среди женщин с интрамуральными или субмукозными миомами, рандомизированных на операцию или отсутствие операции [39].

В соответствии с двумя исследованиями [50, 51] систематический обзор [47] оценил влияние открытой и лапароскопической миомэктомии на показатели выкидышей у пациентов с субфертильностью. В том же систематическом обзоре на основе одного исследования [39] не было выявлено различий в показателях выкидышей независимо от типа миомэктомии и вмешательства – 22 женщины с интрамуральными миомами: ОШ 0,89, ДИ: 0,14–5,48; 19 женщин с субмукозными миомами: ОШ 0,63, ДИ: 0,09–4,40; 9 женщин с интрамурально-субсерозными миомами: ОШ 0,25, ДИ: 0,01–4,73; 11 женщин с интрамурально-субмукозными миомами: ОШ 0,50, ДИ: 0,03–7,99 [47]. В некоторых систематических обзорах не было найдено никакой разницы в показателях выкидышей после лапароскопической или открытой миомэктомии либо было недостаточно доказательств преимуществ миомэктомии для репродуктивных исходов [45–47].

В двух проспективных рандомизированных исследованиях, которые сравнивали лапароскопию с лапаротомией у пациентов с симптоматическими лейомиомами или необъяснимым бесплодием, показатели потери беременности до 12 недель были одинаковыми [50, 51]. Аналогичным образом, сокращение ранних потерь беременности не наблюдалось между хирургическими группами в нескольких современных ретроспективных когортных исследованиях и систематических обзорах [46, 47, 52, 53]. Напротив, одно ретроспективное когортное исследование у женщин с миомой и повторной потерей беременности сообщило об уменьшении частоты ранней потери беременности после лапароскопической миомэктомии [40]. Учитывая небольшое количество субъектов с ранней потерей беременности ($n=15$), трудно оценить влияние лапароскопической миомэктомии на частоту потери беременности в этом исследовании.

Когортное исследование пациентов с субсерозными и интрамуральными миомами, у которых проводилась либо лапаротомия, либо лапароскопия, показало преимущество

лапароскопического подхода. В этом ретроспективном исследовании показатели потери беременности были снижены с предоперационных 63,6% до 7,1% ($P=0,007$) после операции в лапароскопической группе [54]. В группе абдоминальной миомэктомии предоперационная частота потери беременности составляла 60% и снизилась до 20% после операции ($P=0,06$) [54]. Однако небольшое количество испытуемых ($n=41$) в этом исследовании с отсутствием сравнения между группами ограничивает интерпретацию этих результатов.

Исследования, которые оценивают раннюю потерю беременности, имеют переменные результаты, и их трудно интерпретировать из-за очень ограниченного размера популяции исследования и ограничений возможностей обобщения. Как и в исследованиях, оценивающих показатели беременности после лапароскопических миомэктомий, открытый подход также демонстрирует преимущества удаления этих миом.

Резюме заявления

- Недостаточно доказательств того, что миомэктомия (лапароскопическая или открытая) снижает уровень выкидышей. (Класс С)

УЛУЧШАЕТ ЛИ ФЕРТИЛЬНОСТЬ РЕЗЕКЦИЯ СУБМУКОЗНЫХ ФИБРОМИОМ (ТИП 0, 1 ИЛИ 2)?

Одно РКИ оценивало репродуктивные результаты с и без гистероскопической миомэктомии у женщин с субмукозными миомами [39]. В этом исследовании было обследовано 52 женщины с субмукозными миомами ≤ 4 см и, с другой стороны, необъяснимое бесплодие. Тридцать женщин, рандомизированных на гистероскопическую миомэктомию с последующим 3-месячным воздержанием, сравнивали с 22 женщинами, рандомизированными на продолжение попыток зачатия. Последующее наблюдение в течение 1 года показало, что у женщин, перенесших хирургическое вмешательство, показатели клинической беременности составили 43,3% (13/30) по сравнению с 27,2% (6/22) у тех, у кого не было операции ($P<0,05$) [39]. Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании, где сравнивали показатели беременности за 1 год у 42 женщин с интрамуральными и субмукозными миомами. У женщин, которым была выполнена гистероскопическая миомэктомия, показатель составил 36,4% (8/22) по сравнению с 15,0% (3/20) у женщин без операции ($P<0,05$) [39]. Хотя авторы сообщают, что их результаты были статистически значимыми, повторный анализ данных комитетом по практике ASRM и последующий систематический обзор показали, что различия не были статистически значимыми [47]. Исследование имело несколько дополнительных ограничений. Кроме того, не было представлено никакого расчета мощностей и информации о процессе рандомизации или слепых методов.

Несмотря на эти негативные выводы из одного небольшого РКИ, систематический обзор [46], включающий данные уровня I [39] и уровня II [27, 33, 40–42, 56–58], дал дополнительную информацию, выполнив стратифицированный анализ, сравнивал женщин, подвергающихся гистероскопической миомэктомии для подслизистых миом с двумя различными группами контроля: женщины с миомами и бесплодные женщины с нормальными полостями матки. В этом более всестороннем анализе женщины, перенесшие гистероскопическую миомэктомию при субмукозных миомах, имели более высокие показатели клинической беременности по сравнению с женщинами с миомой (относительный риск [ОР] 2,03, ДИ: 1,08–3,82; $P=0,028$), но сопоставимы частоту клинической беременности по сравнению с бесплодными женщинами и нормальными полостями матки (ОР 1,55, ДИ:

0,99–2,39; НЗ). Показатели рождаемости у женщин после гистероскопической миомэктомии были сходны с контрольными группами.

Данные нескольких ретроспективных когортных исследований [16, 41, 42, 57–59] также подтверждают вывод о том, что клинические показатели беременности выше среди женщин с субмукозными миомами, которые подверглись хирургической резекции. Однако показатели рождаемости не оценивались последовательно.

Резюме заявления

- Имеются доказательства того, что гистероскопическая миомэктомия при субмукозных миомах улучшает клинические показатели беременности. (Класс В)

ВЛИЯЕТ ЛИ ГИСТЕРОСКОПИЧЕСКАЯ РЕЗЕКЦИЯ НА ЧАСТОТУ ВЫКИДЫШЕЙ?

В ранее упомянутом рандомизированном исследовании частота выкидышей была ниже после гистероскопической миомэктомии, однако количество пациентов было слишком маленьким для того, чтобы делать выводы [39]. При однолетнем наблюдении 30 женщин с субмукозной миомой, рандомизированных на гистероскопическую миомэктомию, произошло пять выкидышей и восемь продолжающихся беременностей (частота выкидышей составила 38,5%). Из 22 женщин, для которых была избрана выжидательная тактика, было три выкидыша и три продолжающиеся беременности (выкидыш 50%) [39].

В 2009 году систематический обзор по миомэктомиям, проведенных среди женщин с бесплодием и фибромиомой, не продемонстрировал существенной разницы в показателях выкидышей после гистероскопической резекции субмукозных миом по сравнению с женщинами без резекции (ОР 0,77, ДИ: 0,36–1,66) или бесплодными женщинами с нормальными полостями матки (ОР 1,24, ДИ: 0,48–3,24) [46].

Данные о частоте выкидышей также оказались противоречивыми в ретроспективных когортных исследованиях, многие из которых были недостаточно сильными для определения этих исходов.

Резюме заявления

- Недостаточно доказательств того, что гистероскопическая миомэктомия снижает вероятность ранней потери беременности у женщин с бесплодием и субмукозными фибромиомами. (Класс С)

ВЫВОДЫ

Имеются значительные противоречия в отношении влияния миомы матки на показатели рождаемости и беременности. Дает ли миомэктомия преимущества для женщин с бессимптомной миомой, также не до конца ясно (вероятность зачатия и рождения ребенка, снижение частоты потерь беременности). Основываясь на всестороннем анализе существующих высококачественных исследований, недостаточно доказательств того, что миомы уменьшают вероятность достижения и нормального течения беременности. Существует доказательство того, что гистероскопическая миомэктомия при деформирующих полость матки миомах улучшает клинические показатели беременности, но недостаточно доказательств влияния этой процедуры на вероятность ранней потери беременности или рождения ребенка. Миомэктомия, как правило, не рекомендуются для улучшения исходов беременности у бесплодных женщин с бессимптомными миомами, не деформирующими полость матки. Однако миомэктомия может быть оправдана при некоторых обстоятельствах, включая серьезные изменения тазовой архитектуры, или осложненным доступе к яичникам для извлечения ооцитов.

Связь между конкретным числом, размером и расположением миом (исключая субмукозные или интрамуральные миомы, влияющие на контур полости матки) и исходами беременности не подтверждена.

К сожалению, проспективные высококачественные РКИ исключают субъектов с субмукозными или деформирующими полость интрамуральными миомами, и влияние этой подгруппы миом на частоту зачатия, потерю беременности и живорождение было изучено не полностью. Кроме того, гетерогенные популяции и дизайн исследований, непоследовательное использование групп контроля, использование разных классификаций для определения местоположения миом, несогласованные первичные конечные точки (зачатие против клинической беременности против живорождения против ранней потери беременности), отсутствие корректировки для девиаций относительно исходов беременности и отсутствие расово-этнического разнообразия ограничивают нашу способность интерпретировать существующие данные.

С этой целью оправданно продолжение изучения ассоциации между миомами и исходами беременности (как спонтанной, так и после использования ВРТ), а также наличия преимуществ миомэктомии для фертильности и результатов беременности.

Учитывая нехватку современных РКИ, изучающих влияние миомэктомии, рекомендуется проводить будущие многоцентровые проспективные исследования с последовательным отбором пациентов и первичными конечными точками, использованием стандартной классификации для определения местоположения миом, включением контрольных групп бесплодных пациентов с миомой (без миомэктомии), бесплодных женщин без миом соответственно и включение пациентов с миомами, деформирующими полость матки. В дополнение к изучению результатов после использования ВРТ будущие исследования также должны оценивать результаты у женщин, подвергающихся менее интенсивным методам лечения, таким, как индукция овуляции, внутриматочное осеменение, а также попытки зачатия при половом акте. У пациентов, подвергающихся терапии фертильности, также должны быть реализованы последовательные корректировки относительно возраста, тестирования овариального резерва, фертильного статуса и метода миомэктомии (открытый, традиционный лапароскопический, роботизированный лапароскопический и гистероскопический).

Учитывая более тяжелое течение заболевания у женщин африканского происхождения, также необходимо провести проспективные исследования с более крупными группами непредставленных женщин из числа меньшинств для оценки каких-либо этнических особенностей после миомэктомии и во время попыток забеременеть. Также требуется больше

данных для определения влияния миомы и миомэктомии на долгосрочные акушерские исходы.

Вопросы без ответов

- Каково влияние лейомиом на способность к зачатию?
- Влияет ли степень деформации полости матки на пользу от миомэктомии? Необходима лучшая оценка полости матки в клинических исследованиях.
- Каково истинное воздействие интрамуральных миом без субмукозного компонента на репродуктивные исходы?
- Какова ценность миомэктомии для результатов ВРТ?

РЕЗЮМЕ ИЗЛОЖЕННОГО

- Недостаточно доказательств того, что миомы уменьшают вероятность достижения беременности с или без лечения бесплодия. (Класс С)
- Недостаточно доказательств того, что конкретный размер, число или местоположение миомы (за исключением субмукозных или интрамуральных миом, деформирующих полость матки) связано с уменьшенной вероятностью достижения беременности или повышенным риском ранней потери беременности. (Класс С)
- Недостаточно доказательств того, что удаление субсерозных миом улучшает фертильность. (Класс С)
- Имеются доказательства того, что миомэктомия не ухудшает репродуктивных результатов (клинические показатели беременности, показатели рождаемости) после использования ВРТ. (Класс В)
- Недостаточно доказательства того, что миомэктомия (лапароскопическая или открытая) снижает частоту выкидышей. (Класс С)
- Имеются доказательства того, что гистероскопическая миомэктомия при субмукозных миомах улучшает клинические показатели беременности. (Класс В)
- Недостаточно доказательств того, что гистероскопическая миомэктомия снижает вероятность ранней потери беременности у женщин с бесплодием и субмукозными миомами. (Класс С)

РЕКОМЕНДАЦИИ

- У бессимптомных женщин с миомой, деформирующей полость матки (интрамуральные с субмукозным компонентом или субмукозные), можно рассматривать миомэктомию (открытую, лапароскопическую или гистероскопическую) для улучшения показателей беременности.
- Миомэктомия, как правило, не рекомендуется для улучшения результатов беременности у бессимптомных бесплодных женщин с миомами, не деформирующими полость матки. Однако миомэктомия может быть оправдана при некоторых обстоятельствах, включая серьезные изменения тазовой архитектуры, или осложненном доступе к яичникам для извлечения ооцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100–7.
2. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94:435–8.
3. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon JP, Haneke K, Vahdat HL, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:19887–92.
4. Huyck KL, Panhuysen CIM, Cuenco KT, Zhang J, Goldhammer H, Jones ES, et al. The impact of race as a risk factor for symptom severity and age at diagnosis of uterine leiomyomata among affected sisters. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:168.e1–9.
5. Wechter ME, Stewart EA, Myers ER, Kho RM, Wu JM. Leiomyoma-related hospitalization and surgery: prevalence and predicted growth based on pop-

6. Spies JB, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Levine BA, Coyne K. Outcomes from leiomyoma therapies: comparison with normal controls. *Obstet Gynecol* 2010;116:641–52.
7. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS, for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet* 2011;125:492.e1–5.
8. Johnson G, MacLehose RF, Baird DD, Laughlin-Tommaso SK, Hartmann KE. Uterine leiomyomata and fecundability in the Right from the Start study. *Hum Reprod* 2012;27:2991–7.
9. Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, Seed P, Taylor A, Braude P. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2001;16:2411–7.

10. Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, Hahn SJ, Sparks AE, Syrop CH. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: results of a matched follow-up study. *Hum Reprod* 1998;13:192–7.
11. Ng EH, Ho PC. Doppler ultrasound examination of uterine arteries on the day of oocyte retrieval in patients with uterine fibroids undergoing IVF. *Hum Reprod* 2002;17:765–70.
12. Moon JW, Kim CH, Kim JB, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Alterations in uterine hemodynamics caused by uterine fibroids and their impact on in vitro fertilization outcomes. *Clin Exp Reprod Med* 2015;42:163–8.
13. Bozdag G, Esinler I, Boynukalin K, Aksu T, Gunalp S, Gurgan T. Single intramural leiomyoma with normal hysteroscopic findings does not affect ICSI-embryo transfer outcome. *Reprod Biomed Online* 2009;19: 276–80.
14. Klatsky P, Lane D, Ryan I, Fujimoto V. The effect of fibroids without cavity involvement on ART outcomes independent of ovarian age. *Hum Reprod* 2007;22:521–6.
15. Nejad ES, Moini A, Amirchaghmaghi E, Rashidi BH, Pour PJ, Neko EA. Effect of intramural uterine myoma on the outcome of ART cycles. *Iran J Reprod Med* 2007;5:65–8.
16. Vimercati A, Scioscia M, Lorusso F, Laera AF, Lamanna G, Coluccia A, et al. Do uterine fibroids affect IVF outcomes? *Reprod Biomed Online* 2007;15: 686–91.
17. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. Endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in patients with small intramural uterine fibroids during IVF treatment. *Hum Reprod* 2005;20:501–6.
18. Check JH, Choe JK, Lee G, Dieterich C. The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. *Hum Reprod* 2002;17:1244–8.
19. Yarali H, Bukulmez O. The effect of intramural and subserous uterine fibroids on implantation and clinical pregnancy rates in patients having intracytoplasmic sperm injection. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:30–3.
20. Wang W, Check JH. Effect of corporal fibroids on outcome following embryo transfer in donor-oocyte recipients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31:263–4.
21. Dieterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Fox F. The presence of small uterine fibroids not distorting the endometrial cavity does not adversely affect conception outcome following embryo transfer in older recipients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27:168–70.
22. Lu N, Wang Y, Su YC, Sun YP, Guo YH. Effects of the distance between small intramural uterine fibroids and the endometrium on the pregnancy outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *Gynecol Obstet Invest* 2015;79:62–8.
23. Yan L, Ding L, Li C, Wang Y, Tang R, Chen ZJ. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil Steril* 2014;101:716–21.
24. Guven S, Kart C, Unsal MA, Odaci E. Intramural leiomyoma without endometrial cavity distortion may negatively affect the ICSI-ET outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:102.
25. Levens ED, Stegmann BJ, Feinberg EC, Larsen FW. Ultrasonographic characteristics of the endometrium among patients with fibroids undergoing ART. *Fertil Steril* 2008;89:1005–7.
26. Khalaf Y, Ross C, El-Toukhy T, Hart R, Seed P, Braude P. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2006;21:2640–4.
27. Gianaroli L, Gordts S, D'Angelo A, Magli MC, Brosens I, Cetera C, et al. Effect of inner myometrial fibroid on reproductive outcome after IVF. *Reprod Biomed Online* 2005;10:473–7.
28. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Melo NR, Abdelmassih R. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004;81:582–7.
29. Healy DL. Impact of uterine fibroids on ART outcome. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 5):845–7.
30. Somigliana E, De Benedictis S, Vercellini P, Nicolosi AE, Benaglia L, Scarduelli C, et al. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study. *Hum Reprod* 2011;26:834–9.
31. Horcajadas JA, Goyri E, Higon MA, Martinez-Conejero JA, Gambadauro P, Garcia G, et al. Endometrial receptivity and implantation are not affected by the presence of uterine intramural leiomyomas: a clinical and functional genomics analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3490–8.
32. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril* 2001;75:405–10.
33. Wang W, Check JH, Dieterich C, Lurie D. Effect of fibroids on cumulative probability of pregnancy in women taking follicle maturing drugs without assisted reproductive technology. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001;28:86–8.
34. Christopoulos G, Vlismas A, Salim R, Islam R, Trew G, Lavery S. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria. *BJOG* 2017;124:615–21.
35. Aboulghar MM, Al-Inany HG, Aboulghar MA, Serour GI, Mansour RT. The effect of intramural fibroids on the outcome of IVF. *Mid East Fertil Soc J* 2004;9:263–7.
36. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wise LA, Hornstein MD. Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:139–43.
37. Hartmann KE, Velez Edwards DR, Savitz DA, Jonsson-Funk ML, Wu P, Sundermann AC, et al. Prospective cohort study of uterine fibroids and miscarriage risk. *Am J Epidemiol* 2017;7:1–9.
38. Benson CB, Chow JS, Chang-Lee W, Hill JA 3rd, Doubilet PM. Outcome of pregnancies in women with uterine leiomyomas identified by sonography in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 2001;29:261–4.
39. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:106–9.
40. Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Flamigni C. The role of leiomyomas in infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:441–5.
41. Seoud M, Patterson R, Musher S, Coddington C. Effects of myoma or prior myomectomy on In Vitro Fertilization (IVF) performance. *J Assist Reprod Genet* 1992;9:217–21.
42. Surrey E, Minjarez D, Stevens J, Schoolcraft W. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2005;83:1473–9.
43. Guillaume J, Benjamin F, Jean-Gilles M, Ajah M, Tabassi G, Kenel-Pierre C. Myomectomy and tuboplasty performed at the same time in cases of distal tubal obstruction with associated fibroids. *J Reprod Med* 2000;45:461–4.
44. Bulletti C, De Ziegler D, Levi Setti P, Cicinelli E, Polli V, Stefanetti M. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1034:84–92.
45. Galliano D, Bellver J, Diaz-Garcia C, Simon C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum Reprod Update* 2015;21:13–38.
46. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215–23.
47. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD003857.
48. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, et al. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in sub-fertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod* 2010;16:1–11.
49. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002;17:1424–30.
50. Palomba S, Zupi E, Falbo A, Russo T, Marconi D, Tolino A, et al. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes. *Fertil Steril* 2007;88:933–41.
51. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod* 2000; 15:2663–8.
52. Kim MS, Uhm YK, Kim JY, Jee BC, Kim YB. Obstetric outcomes after uterine myomectomy: Laparoscopic versus laparotomic approach. *Obstet Gynecol* 2013;56:375–81.
53. Hackethal A, Westermann A, Tchartchian G, Oehmke F, Tinneberg HR, Muenstedt K, et al. Laparoscopic myomectomy in patients with uterine myomas associated with infertility. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2011;20: 338–45.
54. Campo S, Campo V, Gambadauro P. Reproductive outcome before and after laparoscopic or abdominal myomectomy for subserosal or intramural myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:215–9.
55. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD009461.
56. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998; 70:687–91.
57. Narayan R, Rajat, Goswamy K. Treatment of submucous fibroids, and outcome of assisted conception. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1: 307–11.
58. Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, Keltz MD. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999;94:168–71.
59. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Nagy ZP, Abdelmassih R. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive. *Fertil Steril* 2003;80:1371–5.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Пример указан ниже.

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

5. К статье следует приложить 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.

ЗА ПІДТРИМКИ



26-27 квітня 2018 року в м. Київ відбувся

МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ З СУЧАСНИХ ПИТАНЬ АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ПАРТНЕР



glad pharm



У рамках Форуму зустрілися провідні фахівці зі Швеції, Ізраїлю, Мальти та України. На секційних засіданнях були представлені нові світові тенденції, розглянуті актуальні проблеми акушерсько-гінекологічного профілю. Більше 700 учасників форуму мали змогу не тільки перейняти досвід експертів міжнародного рівня, а й висловити власну позицію. На святковому концерті Kyiv Fantastic Orchestra сумісно з Антоном Копитиним та Вікторією Васалатій слухачі отримали незабутні враження, поринувши у чарівний світ музики з шедеврів світового кінематографа

Більше інформації на сайті www.aspu.org.ua



Диклоберл®

diclofenac sodium



ВАШ
ВИБІР®

93,9%*

„Золотий” стандарт
проти запальної терапії!



- Збалансований інгібітор ЦОГ^{2**}
- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама³
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом⁴
- Не впливає на метаболізм хряща^{5**}
- Можливість індивідуального підбору дози⁶
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок⁶
- В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує менший ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁷

* інгібування простагландину E₂⁸

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:
Супозіторії: 1 супозіторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму; ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит, Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'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 (супозіторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри, Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75), Ниркова та білярна колики, біль та набряк після травми операції (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗС). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі 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, гемопоезиційних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.

Прокрит (для форми Диклоберл® супозіторії 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, супозіторії та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (таблетки, супозіторії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозіторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад, колики) добову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад супозіторіями) 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 супозіторії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу супозіторії не має перевищувати 200 мг/добу.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсуліт, 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, панкреатит, екзантема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірні висипи та набряки, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахіття сновидіння, безсоння.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженою наказом МОЗ Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозіторії 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® супозіторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг, Берлін-Хемі АГ, Гліннер 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.

¹ 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.

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

³ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Eur J Rheumatol* 1993 Oct;37(10): 1142.

⁴ Dreiser RL, Le Parc JM, Velhoit 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.

⁵ Blot L, Marcelis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.

⁶ Інструкції для медичного застосування препарату Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозіторії 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).

⁷ 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.

⁸ A Van Hecken, JI Schwartz, M Depre, J De Lepeleere, A Dallob, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Arnaud, 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