

Здоровье женщины

ISSN 1992-5921



№5 (131) '2018

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ:
ВНУТРИМАТОЧНАЯ ЖИДКОСТЬ
У ЖЕНЩИН
В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ
ПЕРИОД: ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЙ
VS ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ
ПРИЗНАК 9

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ
И ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ 15

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ ГИПЕРТИРЕОЗ:
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ 48

ДЕСМОИДНАЯ ОПУХОЛЬ
ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ
У ЖЕНЩИНЫ (КЛИНИЧЕСКИЙ
СЛУЧАЙ) 116

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ШЕЙКИ
МАТКИ 124



- Знижує тонус міометрія⁴
- Поліпшує плацентарний кровотік⁴
- Профілактика вкорочення шийки матки⁴
- Забезпечує нейропротекторний ефект⁴

СУЧАСНІ ФОРМИ МІКРОНІЗОВАНОГО НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ

ШВИДКА ТА МАКСИМАЛЬНА БІОДУСТУПНІСТЬ
ЗА БУДЬ-ЯКОГО СПОСОБУ ЗАСТОСУВАННЯ¹



Єдина зареєстрована вагінальна форма
прогестерону до 36-го тижня вагітності^{2,3}

Сублінгвальна форма — швидка дія¹

Вагінальна форма — довготривала дія до 24-х годин^{1,2}



Виробник: ТОВ «АДАМЕД», Польща.
Публічний фармацевтичний
завод Польфа А.Т., Польща.
Заявки: ТОВ «АДАМЕД», Польща.

● **ТАБЛЕТКИ ВАГІНАЛЬНІ № 30.** Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг; 100 мг і 200 мг в активаторі. Показання: лікування порушень, пов'язаних з дефіцитом прогестерону, порушення менструального циклу, болючі менструції, аноретичні цикли, передменструальний синдром, дисфункціональні маткові кровотіки, ендометриоз матки. Безпідставні зменшення вагітності, недостатність попередньої фази передменструального періоду, а також у гормональній заміні терапії в періодах шугуного запліднення. Побічні реакції: під час застосування вагінальних таблеток Лютеїна ще містить прогестерон ідентичний ендogenous гормону, побічні ефекти спостерігалися спорадично. В окремих випадках зазначали сонливість, порушення концентрації уваги, вартути страхи, депресивні стани, головний біль і запаморочення. Цифряться погугу інструції. Прогнозування показана чутливість до компонентів препарату, алергії, прудки молочних залоз. Реєстраційне посвідчення № ІС/024460/02, № ІС/024460/02, № ІС/024460/02.

● **ТАБЛЕТКИ СУБЛІНГВАЛЬНІ № 30.** Склад: 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 50 мг. Показання: лікування ендogenous дефіциту прогестерону у формі порушень менструального циклу, вторинної аменореї, аноретичних циклів, передменструального синдрому, функціональних маткових кровотіч, за шугуного запліднення, безпідставного аборту за дефіциту прогестерону, недостатності жовтого тіла, вторинної аменореї, для замовлення гіперандрогенії ендogenous в алою, не приймати історично. Забороняється під час гормональної замісної терапії. Побічні реакції: у подорожних випадках зазначали сонливість, порушення концентрації та інші шугується погугу інструції. Прогнозування показана чутливість до компонентів препарату, періоду створення грудоз, паророзно або падаєрідженя неоплазма грудоз або статевих органів, невизначені кровотіччє і статевий циклом. Реєстраційне посвідчення № ІС/024460/02.

1. Хомек Н. В. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизованного прогестерона, примененных во время беременности // Н. В. Хомек // Здоровье женщины — 2014 — № 4 (98) — С. 29-35. 2. Инструкция для местного застосування препарату Лютеїна, таблетки вагінальні 3. Інформаційний станом на липень 2018. 4. Вольск А. Целесообразность применения препаратов микронизованного прогестерона // А. Вольск // Здоровье Украины. Тематический номер «Гинекология. Акушерство. Репродуктология» — 2018 — № 2 — С. 10-11.



9 771992 592002 >

Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я. Підлягає розповсюдженню на семінарах, конференціях, симпозіумах і медичній тематикі.



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л.ШУПИКА
ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ «ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ»



НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ СЕМІНАРИ

«МІЖНАРОДНІ ТА ВІТЧИЗНЯНІ СТАНДАРТИ НАДАННЯ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ»

**План-графік проведення навчальних семінарів
у дистанційному режимі у форматі телемосту**

13.09.2018

Київ + Одеса + Миколаїв + Херсон

30.10.2018

Київ + Ужгород + Чернівці + Івано-Франківськ

15.11.2018

Київ + Львів + Луцьк + Рівне

29.11.2018

Київ + Харків + Полтава + Суми



«ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ У 21 СТОЛІТТІ»

План-графік проведення майстер-класів у виїзному форматі

25.09.2018

Хмельницький

23.10.2018

Київ

02.10.2018

Вінниця

20.11.2018

Дніпро



**Запрошуємо лікарів-акушерів-гінекологів, лікарів-онкологів, лікарів-онкогінекологів,
лікарів загальної практики - сімейних лікарів закладів охорони здоров'я відвідати дані навчальні заходи**

Участь у семінарах безкоштовна.
Семінари проводяться згідно наказу МОЗ України №276 від 16.02.2018.

Всі учасники, що прослухають курс лекцій отримують сертифікат МОЗ України

Вагінальні супозиторії від «Кусум» з любов'ю до жінки!

НОВИНКА!



ДЕРМАЗОЛ Р.П. МОЗ України № UA/16144/01/01. **Склад.** 1 супозиторій містить кетоконазолу 400 мг. **Назва і місцезнаходження виробника.** Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, СП-289 (А), РІШО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. **Лікарська форма.** Супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Код АТХ G01A F11. **Показання для застосування.** Лікування гострого та хронічного рецидивуючого вульвовагінального кандидозу. Профілактика грибкових інфекцій піхви при зниженій резистентності організму та на тлі лікування препаратами, що порушують нормальну мікрофлору піхви. **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату. **Побічні ефекти.** Місцеві реакції: подразнення слизової оболонки піхви, що супроводжується свербежем, відчуттям печіння, гіперемією. **Фармакологічні властивості.** Кетоконазол є синтетичною похідною імідазолдіоксолану. Чинить виражену фунгіцидну та фунгістатичну дію на дерматофіти, дріжджові гриби, диморфні і вищі гриби. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

МІСТОЛ® Р.П. МОЗ України № UA/16131/01/01. **Склад.** 1 супозиторій містить метронідазолу 500 мг. **Назва і місцезнаходження виробника.** Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, СП-289 (А), РІШО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. **Лікарська форма.** Супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. Код АТХ G01A F01. **Показання для застосування.** Місцеве лікування трихомонадного та неспецифічного вагінітів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метронідазолу або до іншого компонента препарату. **Побічні ефекти.** З боку шкіри та її похідних: свербіж, висипи, які можуть супроводжуватися пропасницею, кропив'янка. **Фармакологічні властивості.** Метронідазол належить до нітро-5-імідазолів і має широкий спектр дії. **Категорія відпуску.** За рецептом.

ГАЙНЕКС®, **ГАЙНЕКС**® **ФОРТЕ** Р.П. МОЗ України № UA/16292/01/01, № UA/16291/01/01. **Склад:** **Гайнекс**® **Форте:** 1 супозиторій містить метронідазолу 750 мг, міконазолу нітрату 200 мг. **Гайнекс**®: 1 супозиторій містить метронідазолу 500 мг, міконазолу нітрату 100 мг. **Назва і місцезнаходження виробника.** Кусум Хелтхкер Пвт Лтд, СП-289 (А), РІШО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. **Лікарська форма.** Супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні, протипротозойні, протигрибкові засоби. Код АТХ G01A F20. **Показання для застосування.** Для лікування кандидозних вульвовагінітів, спричинених *Candida albicans*, бактеріальних вагінозів, спричинених анаеробними бактеріями та *Gardnerella vaginalis*, трихомонадних вагінітів, спричинених *Trichomonas vaginalis*, та змішаних вагінальних інфекцій. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якої з діючих речовин препарату, перший тримістр вагітності, порфірія, епілепсія, тяжкі порушення функції печінки. **Побічні ефекти.** **Метронідазол:** реакції гіперчутливості (у тому числі висипання на шкірі). **Міконазолу нітрат:** подразнення піхви (печіння, свербіж). **Фармакологічні властивості.** Гайнекс® – комбінований протимікробний препарат, для якого обумовлена метронідазолом та міконазолом, що входять до його складу. **Міконазолу нітрат** – місцевий протигрибковий та антибактеріальний засіб широкого спектра дії групи імідазолу. **Метронідазол,** похідна 5-нітроімідазолу, є антибактеріальним та антипротозойним засобом. **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 Пвт 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 5 (131)/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 № 6 от 13.06.2018 г.

Подписано к печати 27.06.2018 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 5 (131)/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 №6 from 13.06.2018.

Passed for printing 27.06.2018

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

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Внутрішньоматкова рідина у жінок у постменопаузальний період: доброякісна vs злоякісна ознака
В.О. Бенюк, А.В. Кузьміна, Т.В. Ковалюк 9

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Репродуктивне здоров'я і дисфункція щитоподібної залози
С.О. Шурпяк, В.І. Пирогова, М.Й. Малачинська,
В.В. Герасименко 15

Важливість діагностики TORCH-інфекцій перед проведенням програм допоміжних репродуктивних технологій
В.В. Камінський, М.Н. Шалько, І.В. Малишева,
В.В. Чайка, О.О. Сорокіна 20

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Аэробный вагинит: терминологические новости и выбор эмпирической терапии
И.В. Кузнецова, Е.В. Ших 23

Індивідуалізована тактика лікування хворих на саркому матки з урахуванням молекулярно-біологічних особливостей пухлини
В.С. Сухін 26

Ефективність прегравідарної підготовки у жінок групи високого інфекційного ризику
Т.Г. Романенко, О.М. Суліменко 31

Динаміка гормональних показників у пацієнок з клімактеричним синдромом на тлі цукрового діабету 2-го типу під впливом комплексної терапії із застосуванням антигомотоксикологічних препаратів
М.О. Павловська 36

Клінічна ефективність корекції стану мікробіоти піхви у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я і післяпологовими ускладненнями в анамнезі
В.І. Пирогова, Ю.Р. Фейта, С.О. Шурпяк 40

Результативність контрольованої стимуляції овуляції у жінок зі зниженим оваріальним резервом
Т.А. Продан, Н.О. Данкович, О.М. Бабенко 45

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Субклинический гипертиреоз: диагностические критерии и принципы лечения. Обзор руководства Европейской тиреодной ассоциации 2015 года «Diagnosis and Treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism»
В.В. Галицкая 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*

Ністатин
Неоміцин
Поліміксин В

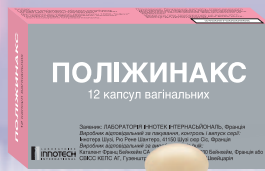
Бактерії
Грам +



Гриби роду
Candida



Бактерії
Грам -



ПОЛІЖИНАКС

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



ПОЛІЖИНАКС ВІРГО

Для застосування у дитячій гінекологічній практиці.

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

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

Лікування вагініту, спричиненого чутливими мікроорганізмами:*

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

Профілактика інфекційних ускладнень:*

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



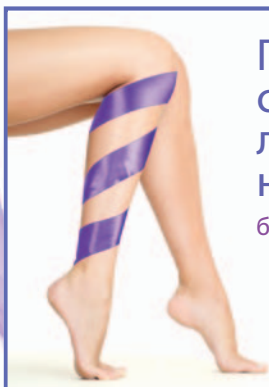
Представництво «Лабораторія Іннотек Інтернасьйональ» в Україні, 01001, м. Київ, вул. Мала Житомирська/Михайлівська, буд. 6/5.

* Інструкція для медичного застосування препарату "Поліжинакс" та "Поліжинакс 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. 25

флебодія

600 МГ діосмін

Дві проблеми – одне рішення!



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

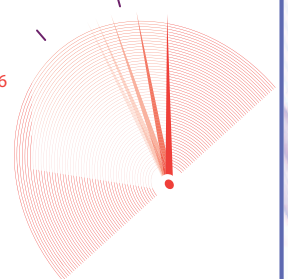
біль • тяжкість • трофічні розлади

1 таблетка
На добу

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

біль • набряк • кровотеча

3 таблетки
На добу



Флеботонік та ангіопротектор³

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

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

СОДЕРЖАНИЕ 5 (131)/2018

АКУШЕРСТВО

Вагітність і пологи у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини: діагностика і профілактика гестаційних ускладнень А.Л. Костюк	53
Порівняння ефективності режимів антибактеріальної терапії при лікуванні безсимптомної бактеріурії у період вагітності Т.Г. Романенко, О.М. Суліменко	57
Особливості перебігу пологів у жінок різного віку В.В. Маркевич	61

ГИНЕКОЛОГИЯ

Современные подходы к лечению эндометриодных кист яичников О.С. Шаповал	67
Эффективность препарата Мастодинон® для коррекции масталгии у женщин в пре- и перименопаузе Н.И. Рожкова, И.И. Бурдина, С.Б. Запирова, М.Л. Мазо, С.П. Прокопенко, О.Э. Якобс.....	72
Роль дефіциту вітаміну D у виникненні патології у жінок перименопаузального віку Х.В. Козак	76
Проблемні питання лікування пацієнок репродуктивного віку з функціональними кістами яєчників О.С. Шаповал	80

ПОДРОСТКОВАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Современный взгляд на проблему железодефицитных состояний у девочек в пубертатный период Е.В. Кучер	86
--	----

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Роль дефіциту вітаміну D у виникненні акушерських та перинатальних ускладнень (Огляд літератури) О.О. Корчинська, Н.О. Лоя	93
---	----

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Оптимізація циклів лікування методами допоміжних репродуктивних технологій у пацієнок з трубно-перитонеальною безплідністю шляхом застосування процедури ін'єкційного скретчингу аутоплазмой Л.В. Суслікова, А.В. Сербенюк	97
---	----

Оптимізація тактики ведення вагітності та ранніх передчасних пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій А.С. Мандрикова	104
Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією: діагностика і тактика лікування безплідності Г.О. Толстанова	108
Роль поліморфізмів генів фолатного циклу при безплідності та на різних етапах перебігу вагітності О.А. Фесай, Г.В. Стрелко, В.В. Уланова.....	111

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Десмоидная опухоль передней брюшной стенки у женщины (Клинический случай) М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, С.В. Гридчин, Н.Х. Исаева, И.В. Сокол, В.О. Берестовой, Р.Н. Ворона	116
--	-----

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

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	119
Руководство для лечения пациентов с раком шейки матки David Cibula, MD, Richard Pötter, MD, François Planchamp, MSc, Elisabeth Avall-Lundqvist, MD, Daniela Fischerova, MD, Christine Haie Meder, MD, Christhardt Köhler, MD, Fabio Landoni, MD, Sigurd Lax, MD, Jacob Christian Lindegaard, MD, Umesh Mahantshetty, MD, Patrice Mathevet, MD, W. Glenn McCluggage, MD, Mary McCormack, MD, Raj Naik, MD, Remi Nout, MD, Sandro Pignata, MD, Jordi Ponce, MD, Denis Querleu, MD, Francesco Raspagliesi, MD, Alexandros Rodolakis, MD, Karl Tamussino, MD, Pauline Wimberger, MD, and Maria Rosaria Raspollini, MD	124
Оптимізація послеродового ухода Мнение комитета экспертов Американского колледжа акушеров и гинекологов	136



Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®



препарат №1 у лікуванні
доброякісних захворювань
молочних залоз¹



усуває напругу і набряк
молочної залози²



зменшує рівень пролактину,
доведено плацебо-
контрольованими дослідженнями³

Розкриваючи силу рослин

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

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

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

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

Мастодинон®. Краплі оральні. Р.П. № UA/6239/01/01 від 13.05.17. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/6239/02/01 від 26.07.13.

Виробник: Біонорика (Німеччина).

ТОВ «Біонорика», Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095. тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

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

TABLE OF CONTENTS №5 (131)/2018

DISTANCE LEARNING

Intrauterine fluid in postmenopausal women: benign vs malignant symptom IN. Benyuk, A.V. Kuzmina, T.V. Kovalyuk.....	9
--	---

TOPICAL ISSUES

Reproductive health and thyroid dysfunction S.A. Shurpyak, V.I. Pyrohova, M.Y. Malachinska, V.V. Gerasimenko	15
The importance of diagnosis of TORCH-infections before using assisted reproductive technologies programs V.V. Kaminsky, M.N. Shalko, I.V. Malysheva, V.V. Chayka, O.O. Sorokina	20

FOR PRACTICING PHYSICIANS

Aerobic vaginitis: terminological news and the choice of empirical therapy I.V. Kuznetsova, E.V. Shih	23
Individualized treatment program for uterine sarcoma patients, taking into consideration the molecular-biological features of the tumor V.S. Sukhin	26
Effectiveness of pregravid preparation in women of high infectious risk T.G. Romanenko, O.M. Sulimenko	31
Dynamics of exchange parameters of hormonal indicators in patients with climacteric syndrome associated with diabetes type 2 under the influence of complex therapy with application of antihomotoxicological agents M.O. Pavlovska	36
Clinical efficiency of correction of the state of vaginal microbiota in women with disorders of reproductive health and the postpartum purulent-septic complications in anamnesis V. Pyrohova, Yu.Feita, S. Shurpyak	40
Effectiveness of controlled ovulation stimulation in women with low ovarian reserve T.A. Prodan, N.A. Dankovich, O.M. Babenko	45

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.....	48
---	----

OBSTETRICS

Pregnancy and labors at women with undifferentiated dysplasia of connecting tissue: diagnostics and prophylaxis of gestational complications A.L. Kostyuk	53
Comparison of the effectiveness of antibacterial therapy regimens in the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy T.G. Romanenko, O.M. Sulimenko	57
Features of current of labors at women of various age V.V. Markevich	61

GYNECOLOGY

Modern approaches to the treatment of endometrioid ovarian cysts O.S. Shapoval	67
Efficacy of Mastodinone® for mastalgia correction in pre- and perimenopausal women N.I. Rozhkova, I.I. Burdina, S.B. Zapirova, M.L. Mazo, S.P. Prokopenko, O.E. Yakobs.....	72

The role of vitamin D deficiency in the development of pathology in women of perimenopausal age Kh.V. Kozak	76
Problematic issues of treatment of patients of reproductive age with functional ovarian cysts O.S. Shapoval	80

ADOLESCENT GYNECOLOGY

Modern view on the problem of iron deficiency in girls at pubertal age E.V. Kucher	86
--	----

LECTURES AND REVIEWS

Role of vitamin D deficiency in the development obstetric and perinatal complications (Literature review) O.O. Korchinska, N.O. Loya	93
--	----

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

Optimization of treatment by ART methods in patients with tubal-perientional infertility by application of the injection screeching procedure L.V. Suslikova, A.V. Serbenyuk.....	97
Optimization of pregnancy tactics and early preterm labor in women after assisted reproductive technologies A.S. Mandrykova	104
Pathology an endometrium at women with unrealized genesial function: diagnostics and tactics of treatment of sterility G.O. Tolstanova	108
Role of polymorphisms in folate-cycle genes in infertility and at a different stages of pregnancy O.A. Fesai, G.V. Strelko, V.V. Ulanova	111

CLINICAL CASE

Desmoid tumor of the anterior abdominal wall in a female (Клинический случай) M.V. Makarenko, D.O. Govseyev, S.V. Gridchin, N.H. Isaeva, I.V. Sokol, V.O. Berestovoy, R.M. Vorona.....	116
--	-----

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	119
Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer David Cibula, MD, Richard Pötter, MD, François Planchamp, MSc, Elisabeth Avall-Lundqvist, MD, Daniela Fischerova, MD, Christine Haie Meder, MD, Christhardt Köhler, MD, Fabio Landoni, MD, Sigurd Lax, MD, Jacob Christian Lindegaard, MD, Umesh Mahantshetty, MD, Patrice Mathevet, MD, W. Glenn McCluggage, MD, Mary McCormack, MD, Raj Naik, MD, Remi Nout, MD, Sandro Pignata, MD, Jordi Ponce, MD, Denis Querleu, MD, Francesco Raspagliesi, MD, Alexandros Rodolakis, MD, Karl Tamussino, MD, Pauline Wimberger, MD, and Maria Rosaria Raspollini, MD	124
Optimizing Postpartum Care American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice	136

Внутрішньоматкова рідина у жінок у постменопаузальний період: доброякісна vs злоякісна ознака

В.О. Бенюк, А.В. Кузьміна, Т.В. Ковалюк

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

У статті представлені дані щодо походження внутрішньоматкової рідини у порожнині матки у жінок у постменопаузальний період. Висвітлені головні фактори, за даними літератури, які впливають на появу внутрішньоматкової рідини. Описані частота виявлення цієї патології, основні скарги пацієнток, оцінювання стану ендометрія. Наведені дані, що свідчать про доброякісний чи злоякісний перебіг процесу за наявності внутрішньоматкової рідини у порожнині матки у жінок у постменопаузальний період.

Ключові слова: *постменопаузальний період, внутрішньоматкова рідина (серозометра), патологічні процеси ендометрія.*

Останнім часом загальною тенденцією у всьому світі є неухильне зростання частки населення старших вікових груп. Цей процес отримав назву демографічного старіння населення. За класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я та документів ООН, до літнього належить населення у віці від 60 до 74 років, до старого – від 75 до 89 років і до довгожителів – після 90 років. За сучасними прогнозами, до 2030 року кожна п'ята людина у світі буде віком понад 65 років [13]. Тобто, за цими даними, до цього часу в світі кількість жінок у постменопаузі досягне 1,2 млрд.

Так, за даними Державної служби статистики, середня тривалість життя жінок в Україні становить 75,5 року, при цьому вік настання менопаузи залишається у середньому 49–50 років. Отже, майже третину життя жінка перебуває у клімактеричному або постменопаузальному періоді.

Клімактерій – це перехідний період від віку статевої зрілості до літнього віку. Клімактерій у жінок проявляється порушенням періодичності менструального циклу до повного його припинення, що свідчить про настання нового періоду у житті жінки – менопаузи. Період клімактерію настає зазвичай у віці 45–54 роки, частіше – близько 47 років, і триває у середньому 15–18 міс. Визначають передчасне настання періоду клімактерію (до 40 років) – ранній клімактерій та пізній клімактерій (після 55 років). Ранній клімактерій зазвичай зумовлений первинною недостатністю яєчників (пізніше, у 17–18 років, настання першої менструації), важкими умовами життя, відіграють роль також перенесені інфекційні захворювання, потрясіння, конституційна і спадкова схильність. Пізній клімактерій зазвичай виникає у жінок, у яких внаслідок тих чи інших причин є застійні явища у малому тазі, а також за наявності лейоміом матки. В одних менструації припиняються відразу, в інших – поступово; нерідко у клімактеричний період можуть спостерігатися маткові кровотечі, які пов'язані з порушенням функції яєчників та утворенням в них жовтого тіла [5, 9].

Тому в останні роки з'явився значний інтерес до проблем постменопаузального періоду у зв'язку з тенденцією до старіння населення, несприятливою екологічною ситуацією, збільшенням частоти хронічних соматичних захворювань і зниженням імунітету, що призводить до збільшення кількості жінок із захворюваннями жіночої статевої системи [4, 11, 41, 58].

У структурі гінекологічних захворювань постменопаузального періоду патологічні процеси ендометрія посідають провідне місце. Схильність цих процесів до відсутності специфічних, патогномонічних симптомів та тривалого, рецидивного перебігу зумовлює певні труднощі у диференціальній діагностиці. Крім того, несвоєчасно проведена діагностика та нераціональне лікування призводять до їхнього прогресування та можливості злоякісного переродження [2].

В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, у 2015 році зареєстровано 6383 нові хворі на злоякісне новоутворення тіла матки – захворюваність становила 28,0 на 100 тис. жіночого населення. У структурі онкогінекологічної захворюваності жіночого населення України злоякісне новоутворення тіла матки посідало 3-є місце, а найвищі показники спостерігалися у старшій віковій групі: 55–74 роки (11,5 %), тобто у жінок постменопаузального віку. Більш ніж 10,9 % пацієнток не прожили й 1 року з моменту встановлення діагнозу. Смертність від злоякісного новоутворення тіла матки в Україні становила 6,6 на 100 тис. жіночого населення, що на 2,6% перевищувало стандартизований показник смертності (світовий стандарт) [8].

На сьогодні на першому етапі обстеження жінок виконують стандартне трансвагінальне ультразвукове дослідження (УЗД) та доплерометричне дослідження судин матки, що є основними дослідженнями «першої лінії» під час масових обстежень населення. Це дозволяє візуалізувати патологічні зміни у порожнині матки, і за результатами обстеження пацієнткам проводять втручання для оцінювання характеру виявленого процесу, а також ступеня його поширеності у межах порожнини матки [1].

До переваг ультразвукового метода дослідження можна віднести:

- 1) його високу інформативність;
- 2) неінвазивність;
- 3) можливість використання під час масових обстежень жіночого населення у зв'язку з відносною простотою та швидкістю виконання [4].

Знання вікових особливостей внутрішніх статевих органів має принципове значення для діагностики початкових проявів різних патологічних станів та для адекватної корекції порушень. З цієї метою необхідне детальне вивчення розмірів тіла, шийки матки та яєчників, ехографічної структури міометрія, товщини і ехографічної структури слизової оболонки матки протягом постменопаузального періоду.

Під час фізіологічного перебігу постменопаузального періоду змінюється ехоструктура міометрія. При УЗД візуалізується неоднорідна ехоструктура міометрія за рахунок точкових або лінійних гіперехогенних включень. Дані зміни ультразвукової картини зумовлені процесами інволюції: атрофією диференційованих тканин з подальшою заміною сполучною тканиною [36].

Під час проведення УЗД одним з важливих діагностичних критеріїв є стан середнього маткового М-ехо, особливо передньозаднього розміру (ПЗР), що має найбільшу діагностичну цінність за патологічних станів ендометрія.

У постменопаузальний період візуалізація М-ехо є можливою у 100% випадків у разі проведення трансвагінального дослідження. Особливу увагу при цьому приділяють оцінюванню товщини М-ехо. Практично всі закордонні і деякі вітчизняні автори вважають, що у нормі товщина М-ехо у період постменопаузи не перевищує 5 мм [44].

Але для раннього виявлення патологічних процесів ендометрія слід орієнтуватися не тільки на його товщину. Не менш важливим для оцінювання стану ендометрія є уточнення структурних змін, уривчастість М-ехо, поява ділянок з підвищеною ехогенністю, нечітке зображення, нерівномірна товщина М-ехо у межах припустимих величин [31].

З розвитком діагностичних ультразвукових технологій та втілення доплерографії у діагностичному арсеналі сучасного лікаря-гінеколога з'явилась можливість кількісного оцінювання маткового кровообігу як додаткового діагностичного критерію, що є важливим під час проведення диференціальної діагностики.

Найбільша кількість досліджень присвячена вивченню маткових артерій, оскільки ці судини мають найбільший діаметр порівняно з усіма іншими артеріями малого таза жінки, що зумовило можливість їхньої візуалізації у першу чергу. За даними літератури, маткові артерії вдається візуалізувати у період постменопаузи у 80–100% випадків [15].

У разі розвитку онкологічного процесу спостерігається феномен неоваскуляризації, що проявляється наявністю аномальних судин з великою кількістю анастомозів з низьким судинним опором, тоді як під час доброякісних процесів судини розташовані правильно та мають високий коефіцієнт резистентності [12].

Дослідження індексу резистентності та пульсового індексу дозволило низці авторів довести відсутність м'язової оболонки у стінці судин у разі злоякісних процесів ендометрія [12].

Отже, аналіз сучасної літератури свідчить, що кровопостачання органів судин матки за настання постменопаузи зменшується, судинний опір у маткових, аркуатних, променевих артеріях зростає з кожним роком після припинення менструацій. Відзначається зменшення діастолічного компонента швидкості кривої, що проявляється появою прогресивно заглиблюючої діастолічної виїмки або повною відсутністю діастолічного кровотоку [50].

Тільки активний ехографічний та доплерографічний моніторинг жінок з безсимптомним перебігом постменопаузального періоду у суворій відповідності до вікових ехографічних та доплерографічних нормативів дозволяє здійснювати ранню діагностику і адекватну планову корекцію порушень.

У зв'язку з цим важливим є оцінювання такої УЗ-ознаки, як наявність рідини у порожнині матки – внутрішньоматкової рідини, або серозометри, у жінок у постменопаузальний період [6].

У сучасних медичних колах і досі немає єдиної думки щодо походження внутрішньоматкової рідини у порожнині матки у жінок у постменопаузальний період, тому тривають дослідження з вивчення цього явища та можливих ускладнень, пов'язаних з ним.

Насправді серозометра не є повноцінним діагнозом, а скоріше, є функціональним станом, позаяк рідина в матці може накопичуватися за наявності різних захворювань і бути проявом ускладнення інших хвороб.

Установлено, що причин появи внутрішньоматкової рідини може бути декілька. По-перше, це пов'язано зі стенозом каналу шийки матки [35]. По-друге, серозометру діагностують у разі ендометріальної карциноми [18]. По-третє, внутрішньоматкова рідина може спостерігатися у разі наявності ендометріальної гіперплазії та ендометріальних поліпів у жінок у постменопаузальний період [42]. По-четверте, є дані про те, що поліпи каналу шийки матки можуть бути причиною появи серозометри [44]. Та по-п'яте, у жінок у постменопаузаль-

ний період, що вживають препарати замісної гормональної терапії, можуть виявляти внутрішньоматкову рідину під час проведення УЗД органів малого таза [19].

Найчастіше серозометра розвивається у жінок на початку клімаксу, коли через гормональні перебудови в організмі порушується проникність як судинної стінки, так і клітинних мембран слизової оболонки матки. Регенераторні здатності ендометрія поступово втрачаються за відсутності менструацій, а вишкрібання порожнини тіла матки у цей період може спричинювати розвиток серозометри [49].

Також існують непрямі фактори ризику, що побічно сприяють появі внутрішньоматкової рідини у жінок у постменопаузальний період, – це шкідливі звички жінки (зложивання алкоголем та тютюнопаління), малорухливий спосіб життя, травми та операції на матці, безладне статеве життя, одноманітне харчування без достатньої кількості мікроелементів і вітамінів, особливо жиророзчинних.

Приблизно 10–20% жінок у постменопаузальний період з внутрішньоматковою рідиною мають безсимптомний перебіг до моменту встановлення діагнозу [24]. Але існують декілька симптомів, за якими можна запідозрити серозометру, а саме:

- біль унизу живота різної інтенсивності, зазвичай тупий, ниючого або тягнучого характеру;
- час від часу можуть з'являтися рясні водянисті виділення сіруватої рідини з піхви;
- утруднене сечовипускання, біль під час сечовипускання або прискорене сечовипускання;
- біль під час статевого акту з появою рідких виділень після нього;
- у разі приєднання інфекції і розвитку гнійного запалення у порожнині матки можливе різке підвищення температури тіла до 39–40 градусів, поява симптомів інтоксикації, гострий біль унизу живота.

Також різняться дані щодо частоти виявлення внутрішньоматкової рідини у жінок у постменопаузальний період. Так, N. Seckin та співавтори (1996) під час обстеження жінок з безсимптомним перебігом постменопаузального періоду виявили рідину у порожнині матки в 1% випадків (у 15 з 1500) [53], B. Gull та співавтори (1998) – у 8,9% випадків (у 50 з 559) [32], Bar-Nava та співавтори (1998) – у 14,1% випадків (у 166 з 1175) [16], M. Vuento та співавтори (1999) – у 12,5% випадків (у 134 з 1074) [50], I.B. Климова та співавтори (2002) – у 12,9% випадків (у 20 з 215), O.B. Проскурякова (2002) – у 35,2% випадків (у 318 з 903) [7], Andrew M. Kaunitz (2002) – у 9% випадків (у 50 з 555), але при цьому в його дослідження входили жінки, що вживали препарати замісної гормональної терапії [38], U. Inceboz (2009) – у 3,2% випадків (у 31 з 968) [30].

Зі збільшенням тривалості постменопаузального періоду кількість жінок з виявленою у ході ехографічного дослідження внутрішньоматковою рідиною збільшується [16, 32, 51]. За даними O.B. Проскурякової, серозометра була виявлена у кожній шостій жінки у менопаузі тривалістю до 5 років і у кожній другій – у постменопаузальний період терміном понад 20 років [7].

Згідно з даними низки авторів, скопчення рідини у порожнині матки є першою ехографічною ознакою раку ендометрія або шийки матки [18, 20, 22, 37, 39]. Так, M. Mondion та співавтори (1993) досліджували можливий зв'язок між накопиченням внутрішньоматкової рідини під час пері- і постменопаузального періодів та злоякісними новоутвореннями жіночих статевих органів за допомогою УЗД і виявили, що у 22% пацієнтів був рак ендометрія, у зв'язку з чим вважали цей показник маркером злоякісного процесу. У дослідженнях S. Kupesik та співавторів (1997) серозометра супроводжувала карциному ендометрія у більшості випадків. J.A. Carlson та співавтори (1991) свідчать про підвищення ризику злоякісних процесів у малому тазі у разі виявлення рідини у порожнині матки. J.W. Breckenridge (1982) вважав, що накопи-

чення внутрішньоматкової рідини є маркером патологічних станів ендометрія, у тому числі раку ендометрія. S.W. Yang та співавтори (2014) описали один випадок мультифокальної мікроінвазивної плоскоклітинної карциноми ендометрія у 69-річної жінки у постменопаузальний період з наявною внутрішньоматковою рідиною, вважаючи її проявом злоякісного процесу [43].

Сьогодні поширеною думкою є те, що найбільшу прогностичну цінність має не стільки сам факт наявності рідини у порожнині матки, скільки товщина ендометрія при цьому, що виміряна під час проведення УЗД органів малого таза [24].

Частота внутрішньоматкової патології збільшується відповідно зі збільшенням товщини ендометрія [17, 24, 34]. Вимірювання товщини ендометрія заслуговує на особливу увагу у жінок у постменопаузі, оскільки саме в цей період найбільш часто діагностують злоякісні новоутворення ендометрія. За даними Я.В. Бохмана (2012), пік захворюваності на рак тіла матки припадає на 59 років [3]. А. Кур'як (1997) вважає, що в період менопаузи разом з товщиною ендометрія більше 5 мм, його неоднорідністю та низькорезистентним кровотоком у ньому наявність рідини у порожнині матки є ознакою, що свідчить про раковий процес. Хоча, на його думку, відсутність рідини у порожнині матки не доводить відсутності злоякісного процесу. А. Cursic та співавтори (2009) встановили, що наявність внутрішньоматкової рідини, виявленої за допомогою трансвагінального УЗД, є маркером патологічних змін ендометрія у жінок у період постменопаузи, якщо товщина ендометрія більше 4 мм [57]. В іншому дослідженні В. Seckin (2016) встановив, що за порогове значення потрібно брати товщину ендометрія 3 мм та більше [55].

Ж. Pardo та співавтори (1994) під час обстеження 20 жінок у постменопаузальний період виявили взаємозв'язок з товщиною ендометрія та наявною патологією. Так, у разі товщини ендометрія менше 4 мм були виявлені доброякісні зміни, а у разі товщини ендометрія більше 4 мм виявлено два випадки його раку [45].

З іншого боку, низка дослідників не знайшли кореляції між товщиною ендометрія і виявленою онкопатологією. Так, Н. Krissi (1998) описує випадок раку ендометрія у безсимптомної жінки у постменопаузальний період з наявною внутрішньоматковою рідиною під час ультразвукової візуалізації атрофічного ендометрія [28]. У. Zalel та співавтори (1997), обстеживши 9 жінок віком від 61 до 79 років та з періодом менопаузи від 7 до 30 років з серозометрою і середньою товщиною ендометрія від 1 до 3 мм, виявили рак ендометрія і дійшли висновку, що товщина ендометрія не має прогностичного значення при встановленні діагнозу [22]. С. Billingsley та співавтори (2015) під час дослідження 58 жінок з діагностованим раком ендометрія II типу на тлі тонкого ендометрія, товщина якого була менше 5 мм, діагностували внутрішньоматкову рідину у 12,1% обстежених [54].

Ж. Wang та співавтори (2006) дійшли висновку, що навіть у разі тонкого ендометрія (менше 4 мм) за наявності внутрішньоматкової рідини, а також інших аномалій, виявлених під час УЗД, достовірно не можна виключати рак ендометрія II типу [56].

Adam Bitner (2004) інформує, що у безсимптомних жінок у постменопаузальний період з наявною внутрішньоматковою рідиною тільки з обстеженням ендометрія можливо давати подальше заключення [23].

Деякі дослідники свідчать, що окрім визначення товщини ендометрія треба звертати увагу на ехогенність самої внутрішньоматкової рідини під час проведення УЗД. Так, Р. Takacs та співавтори (2005) під час проведення ретроспективного дослідження даних 343 жінок постменопаузального віку з наявною внутрішньоматковою рідиною дійшли висновку, що за середньої товщини ендометрія 3 мм і більше та ехогенної внутрішньоматкової рідини потрібно подальше дослідження

проб ендометрія. Якщо середня товщина ендометрія 3 мм або менше та внутрішньоматкова рідина не ехогенна, то подальший відбір проб ендометрія не є необхідним, але рекомендований відбір проб з каналу шийки матки, щоб виключити його злоякісне новоутворення [25].

M.N. Vuento та співавтори (1996) висловили сумнів у тому, що поява внутрішньоматкової рідини пов'язана зі злоякісним процесом у порожнині матки. Так, у своєму когортному проспективному дослідженні, обстеживши 1074 жінок у постменопаузальний період у віці 57–67 років (у середньому – 59 років), виявили внутрішньоматкову рідину у 134 (12,5%) з них. Автори виявили рак ендометрія тільки в одному спостереженні (0,09%) і зробили висновок, що накопичення ендометріальної рідини є досить частою знахідкою під час проведення трансвагінальної сонографії серед безсимптомних жінок у постменопаузальний період, і цей процес може бути багатофакторним, і не завжди її присутність є показником малігнізації. R. Bedner та I. Rzepka-Gorska (1998) описують лише один випадок аденокарциноми ендометрія серед 36 жінок з серозометрою, а у 97,2% спостережень патологічні зміни ендометрія були відсутні за даними патогістологічного дослідження.

К.А. McCarthy та співавтори (1986) виявили внутрішньоматкову рідину у 75% жінок у постменопаузальний період з доброякісною внутрішньоматковою патологією ендометрія [42]. Т. Schmidt та співавтори (2005), обстеживши 74 жінок у постменопаузальний період з серозометрою, діагностували: поліпи – у 23 (31,1%), гіперплазію ендометрія – у 12 (16,2%), атрофію ендометрія – у 35 (47,3%), карциному ендометрія – у 4 (5,4%) хворих [24].

Деякі автори не пов'язують серозометру з патологічними змінами матки та вважають, що скупчення невеликої кількості рідини у порожнині матки, що візуалізується під час сагітального сканування та проведення УЗД у формі анехогенної смужки на тлі атрофічного тонкого ендометрія, є нормою. Також вони вважають, що серозометра є транссудатом рідкої частини крові, що накопичилася у порожнині матки у результаті стенозу каналу шийки матки [4, 14, 24, 34]. S.R. Goldstein та співавтори (1994) під час обстеження 30 жінок постменопаузального віку з тривалістю менопаузи 9–24 роки виявили стеноз каналу шийки матки у всіх жінок з внутрішньоматковою рідиною та нормальним атрофічним ендометрієм. У роботах Т. Schmidt та співавторів (2005) стеноз каналу шийки матки знайдено у 80% жінок з серозометрою у постменопаузальний період.

На думку деяких авторів, стеноз каналу шийки матки підтверджується тим, що періодично відбувається часткове або повне спороження серозометри. Л.Є. Терегулова (1999), спостерігаючи у динаміці протягом від 1 міс до 1 року жінок з внутрішньоматковою рідиною, помітила поступове зменшення об'єму рідини у порожнині матки та зазначила, що за нормальної ехоструктури постменопаузального ендометрія необхідно утриматися від діагностичного вишкрібання стінок порожнини матки [10]. А. Fleischer, А. Kurjak, S. Granberg (1997) спостерігали більше 1 року 50 жінок у постменопаузальний період, у яких під час трансвагінальної ехографії була виявлена серозометра. При повторному обстеженні, проведеному через рік, у цих жінок будь-якої патології матки не знайдено [33].

У дослідженні В. Gull, В. Karlsson, М. Wikland, I. Milsom, S. Granberg (1998) при однорічному спостереженні 22 жінок з внутрішньоматковою рідиною у постменопаузальний період та товщиною ендометрія менше 8 мм було виявлено: через 1 рік – зменшення об'єму рідини в 11 пацієнток та відсутність рідини у порожнині матки – у решті 11 жінок [32]. Проте M.N. Vuento та співавтори (1996), обстеживши 134 жінок з внутрішньоматковою рідиною, діагностували у 12 (9%) стеноз каналу шийки матки та зробили висновок, що стеноз каналу шийки матки не є етіологічним фактором серозометри [29].

У своєму дослідженні Elizabeth Poynor (2008), обстеживши 1000 жінок у постменопаузальний період, що не мали жодних скарг, виявила внутрішньоматкову рідину у 134 (12%) пацієнток, з них 12 – мали стеноз каналу шийки матки. В інших вдалося отримати ендометрій для патогістологічного дослідження, за результатами якого виявлено один випадок злоякісного новоутворення ендометрія, а другий випадок діагностовано через два роки після дослідження у пацієнтки, якій не була проведена біопсія. У результаті зроблено припущення, що у жінок зі стенозом каналу шийки матки може бути кров усередині порожнини матки, а тому у них немає маткової кровотечі – однієї з основних ознак злоякісного новоутворення ендометрія. Тому дуже важливо під час проведення УЗД звертати увагу на ехогенність внутрішньоматкової рідини. Також за наявності серозометри потрібно виключити патологію шийки матки та яєчників, тому що рак шийки матки та яєчників, а також маткових труб асоціюється з внутрішньоматковою рідиною [47].

P.V. Hurst та співавтори (2013) висловили сумнів щодо доброякісного перебігу у разі наявності стенозу каналу шийки матки та серозометри, описавши випадок виявленої ендометріальної сквамозної метаплазії у безсимптомної пацієнтки у постменопаузальний період [26].

M. Wojcieszyn та співавтори (2000), виявивши серозометру при двосторонньому пухлинному ураженні маткових труб у жінки у постменопаузальний період, дійшли висновку, що скупчення рідини у порожнині матки є першою ознакою раку маткової труби [48].

У практичних рекомендаціях товариства акушерів-гінекологів Канади (The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2010, зазначено, що жінки, які мають потовщення ендометрія та інші позитивні ознаки за даними УЗД, такі, як підвищення васкуляризації, неоднорідність ендометрія, наявність внутрішньоматкової рідини або потовщення ендометрія понад 11 мм, потребують подальшого обстеження (II–1A). При цьому рішення про подальші дослідження слід приймати у кожній конкретній ситуації індивідуально та зважати на фактори ризику раку ендометрія, такі, як ожиріння, гіпертензія і пізня менопауза (II–1B) [46].

M. Kenneth та співавтори (2001) звертають увагу на обсяги накопиченої рідини. Автори вважають, що невелике накопичення рідини всередині матки у період постменопаузи може бути нормою, але великий обсяг накопиченої серозної

рідини є патологією та вимагає ретельного огляду всього генітального тракту, включаючи тіло матки, шийку матки, маткові труби та яєчники, для виключення онкопатології органів малого таза [36]. Keun Jaí Yoo та співавтори (1994) також зазначають, що залежно від обсягу серозометри залежить наявна патологія. Так, $1,76 \pm 1,35$ мл обсягу внутрішньоматкової рідини частіше діагностують у разі наявності гіперплазії ендометрія або лейоміоми матки, $2,33 \pm 1,16$ мл обсягу внутрішньоматкової рідини – у разі раку ендометрія, $8,00 \pm 0,00$ мл обсягу внутрішньоматкової рідини – у разі раку шийки матки та 1000 мл – у разі доброякісної пухлини яєчників [21].

Також багато дослідників пов'язують появу внутрішньоматкової рідини у жінок у постменопаузальний період із використанням замісної гормональної терапії. Так, багато дослідників, вивчаючи стан порожнини матки у жінок, які вживають тамоксифен, ралоксифен, відзначають наявність стромального набряку і пов'язують з ним появу внутрішньоматкової рідини [19, 40, 52]. Le Bouëdec G. та співавтори (1994) виявили серозометру у 49,3% жінок, що вживали тамоксифен, і тільки у 6,6% жінок у постменопаузальний період, які не використовували супресивної гормональної терапії через рак грудної залози. Різниця була статистично значуща ($p < 0,01$). Крім того, середня товщина ендометрія була оцінена у 12 мм (діапазон: 3–60) у першій групі порівняно з 6 мм (діапазон: 2–40) у другій групі ($p < 0,001$). Вочевидь, поява внутрішньоматкової рідини стала відображенням парадоксальної дії тамоксифену на слизову оболонку матки [40].

Також Andrew M. Kaunitz та співавтори (2002) під час обстеження 500 безсимптомних жінок у постменопаузальний період, що використовували замісну гормональну терапію, виявили серозометру у 55 (9%) жінок. Автори дійшли висновку, що наявність внутрішньоматкової рідини не була пов'язана зі злоякісною пухлиною. Поширеність серозометри у цих жінок також зростала зі збільшенням менопаузального періоду [38]. T. Kalampokas та співавтори (2013), спостерігаючи 45 жінок постменопаузального віку з онкопатологією грудної залози, які довготривало вживали тамоксифен (6–48 міс), виявляли серозометру у цих жінок під час проведення ультразвукографії, пов'язуючи її появу з вживанням препарату [27].

Отже, у медичних колах й досі не визначена основна причина виникнення серозометри та не впроваджена єдина тактика ведення жінок постменопаузального віку з наявністю внутрішньоматкової рідини.

Внутриматочная жидкость у женщин в постменопаузальный период: доброкачественный vs злокачественный признак

В.А. Бенюк, А.В. Кузьмина, Т.В. Ковалюк

В статье представлены данные о происхождении внутриматочной жидкости в полости матки у женщин в постменопаузальный период. Освещены главные факторы, по данным литературы, которые влияют на появление внутриматочной жидкости. Описаны частота выявления этой патологии, основные жалобы пациенток, оценка состояния эндометрия. Приведенные данные свидетельствуют о доброкачественном или злокачественном течении процесса при наличии внутриматочной жидкости в полости матки у женщин в постменопаузальный период.

Ключевые слова: *постменопаузальный период, внутриматочная жидкость (серозометра), патологические процессы эндометрия.*

Intrauterine fluid in postmenopausal women: benign vs malignant symptom

V.O. Benyuk, A.V. Kuzmina, T.V. Kovalyuk

The article presents data on the origin of intrauterine fluid in the uterine cavity in women in the postmenopausal period. The main factors, according to the literature, that affect the appearance of intrauterine fluid are highlighted. The described frequency of detection of this pathology, the main complaints of patients, assessment of the state of the endometrium. These data indicate a benign or malignant course of the process in the presence of intrauterine fluid in the uterine cavity in women in the postmenopausal period.

Key words: *postmenopausal period, intrauterine fluid (serosometer), pathological endometrium processes.*

Сведения об авторах

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

Кузьмина Анна Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7

Ковалюк Татьяна Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. В. Кучера, 7

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алгоритмы в акушерстве и гинекологии: справочник врача [В.А. Бенюк, Е.А. Дындарь, И.Б. Венцовская и др.] — К.: Доктор-медиа, 2011. — 472 с.
- Бенюк В.А. Внутриматочная патология / В.А. Бенюк. — К.: Библиотека «Здоровье Украины», 2013. — 203 с.
- Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. — Москва: Книга по Требованию, 2012. — 464 с.
- Демидов В.Н. Эхография органов малого таза у женщин. Патология полости матки и эндометрия. ВМК: Практическое пособие / В.Н. Демидов, А.И. Гус. — М.: РАМН, 2001. — № 3. — С. 138.
- Менопауза: доклад Научной группы ВОЗ [Электронный ресурс] // Медицина. — 1984. — Режим доступа к ресурсу: <http://www.who.int/iris/handle/10665/91051>
- Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии: в 2 т. — Т. 2 Гинекология / Эберхард Мерц. — М.: Медпресс, 2011. — 360 с.
- Проскуракова О.В. Прогностическое значение внутриматочной жидкости в постменопаузальном периоде / О.В. Проскуракова // Эхография. — 2002. — Т. 3, № 1. — С. 89–93.
- Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 18 [Электронный ресурс]. — Київ, 2017. — Режим доступа до ресурсу: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_18/index.htm
- Савельева Г. Перименопаузы: климактерические расстройства, изменения в матке и яичниках / Г. Савельева, В. Бреусенко, Ю. Голова // Врач. — 2002. — № 8. — С. 3–6.
- Терегулова Л.Е. Значение трансвагинальной эхографии и доплерографии в диагностике патологии эндометрия в постменопаузальном периоде: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Терегулова Л.Е. — Казань, 1999. — 108 с.
- Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеланий шейки и тела матки: теория и практика: Руководство / О.К. Хмельницкий. — СПб.: Сотис, 2000. — 333 с.
- Федорова Е.В. Возможности трансвагинальной эхографии, цветового доплеровского картирования и доплерометрии в диагностике гиперпластических процессов эндометрия и оценке эффективности проводимого лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Федорова Е.В. — М., 2000.
- Ярыгина В.Н. Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4 томах. — Т. 2. Введение в клиническую гериатрию / Под ред. В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 784 с.
- Ambulatory hysteroscopy in evaluation of postmenopausal bleeding / [F. Wieser, K. Albrecht, C. Kurz et al.]. // Wien Klin. Wochenschr. — 1999. — № 3 (7). — P. 289–293.
- An ultrasound algorithm for identification of endometrial cancer / [M. Dueholm, C. Møller, S. Rydberg та ін.]. // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2014. — № 43. — P. 557–568.
- Asymptomatic postmenopausal intrauterine fluid accumulation: characterization and significance / [I. Bar-Hava, R. Orvieto, A. Ferber et al.]. // Climacteric. — 1998. — № 1 (4). — P. 279–83.
- Bedner R. Diagnostic value of uterine cavity fluid collection in the detection of pre-neoplastic lesions and endometrial carcinoma in the asymptomatic postmenopausal women / R. Bedner, I. Rzepka-Gorska // Gynecol. Pol. — 1998. — № 69 (5). — P. 237–40.
- Breckenridge J.W. Postmenopausal uterine fluid collection: indicator of carcinoma / [J.W. Breckenridge, A.B. Kurtz, W.G. Ritchie et al.]. // Am J Roentgenol. — 1982. — V. 139 (3). — P. 529–534.
- Bronstein J. Diagnostic pitfalls of ultrasonographic uterine screening in women treated with tamoxifen / J. Bronstein, R. Auslender, B. Pascal. // J. Reprod. Med. — 1994. — № 39. — P. 674–678.
- Carlson J.A. Clinical and pathologic correlation of endometrial cavity fluid detected by ultrasound in the postmenopausal patient / J.A. Carlson, P. Arger, S. Thompson. // Obstet. Gynecol. — 1991. — № 77. — P. 119–123.
- Clinical Significance of Endometrial Cavity Fluid Detected by Ultrasonography in Patients with Gynecologic Neoplasm / [K.J. Yoo, S.N. Kim, I.J. Cho et al.]. // Journal of the Korean Cancer Association. — 1994. — № 26. — P. 460–466.
- Clinical significance of endometrial fluid collections in asymptomatic postmenopausal women / [Y. Zalel, R. Tepper, I. Cohen et al.]. // J. Ultrasound Med. — 1997. — № 16 (3). — P. 208.
- Clinical significance of fluid collection in the endometrial cavity in postmenopausal women / [A. Bitner, E. Wlazlak, G. Surkont et al.]. // Prz Menopauz. — 2004. — № 2. — P. 68–72.
- Differential indication for histological evaluation of endometrial fluid in postmenopause / [T. Schmidt, F. Nawroth, M. Breidenbach et al.]. // Maturitas. — 2005. — № 50 (3). — P. 177–81.
- Echogenic endometrial fluid collection in postmenopausal women is a significant risk factor for disease / [P. Takacs, T. De Santis, M. Nicholas et al.]. // J Ultrasound Med. — 2005. — № 24 (11). — P. 1477–81.
- Echogenic Uterine Fluid Collection as an Unusual Presentation of Endometrial Squamous Metaplasia / [P.V. Hurst, M.J. Nicosia, I. Datkhaeva et al.]. // Journal of Gynecologic Surgery. — 2013. — № 29 (3). — P. 148–150.
- Effect of tamoxifen on postmenopausal endometrium / [T. Kalampokas, C. Sofoudis, C. Anastasopoulos et al.]. // Eur J Gynaecol Oncol. — 2013. — № 34 (4). — P. 325–8.
- Endometrial carcinoma in a postmenopausal women with atrophic endometrium and intra-cavity fluid: a case report / [H. Krissi, I. Bar-Hava, R. Orvieto et al.]. // J. Obstet Gynecol Reprod. Biol. — 1998. — № 77 (2). — P. 245–7.
- Endometrial fluid accumulation in asymptomatic postmenopausal women / [M.H. Vuento, J.P. Pirhonen, J.L. Makinen et al.]. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 1996. — № 8 (1). — P. 37–41.
- Endometrial fluid in postmenopausal women / U. Inceboz, Y. Uyar, Y. Baytur, A. Kandiloglu. // Int J Gynaecol Obstet. — 2009. — № 107. — P. 154–5.
- Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal bleeding / G. Weber, E. Merz, F. Bahlmann, B. Rosch. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 1998. — № 12. — P. 285–270.
- Factors influencing the presence of uterine cavity fluid in a random sample of asymptomatic postmenopausal women / [B. Gull, B. Karlsson, M. Wikland et al.]. // Ac. Obstet Gynecol Scand. — 1998. — № 77 (7). — P. 751.
- Fleischer A. C. Transvaginal sonography of endometrial cancer // Ultrasound and the Endometrium // Ed. A.C. Fleischer, A. Kurjak, S. Granberg. — NY: L.p. The Parthenon Publishing Group, 1997. — P. 69–74.
- Goldstein S.R. Postmenopausal endometrial fluid collections revisited: look at the doughnut rather than the hole / S.R. Goldstein. // Obstet. Gynecol. — 1994. — № 83 (5 pt 1). — P. 738–40.
- Goldstein S.R. The presence of endometrial fluid in asymptomatic postmenopausal women is associated with clinically relevant cervical stenosis / S.R. Goldstein. // J Ultrasound Med. — 1997. — V. 16 (3). — P. 208.
- Imaging the Endometrium: Disease and Normal Variants / M. Kenneth, Nalaboff, J. Pellerito, E. Ben-Levi. // RadioGraphics. — 2001. — № 3. — P. 85–89.
- Intrauterine fluid collections as echographic findings in postmenopause / [M. Mondion, E. Oyarzun, R. Gomez et al.]. // Obstet. Gynecol. — 1993. — № 58 (6). — P. 461–4.
- Kaunitz A.M. Endometrial Fluid on Ultrasound of Postmenopausal Woman on HRT [Электронный ресурс] / A.M. Kaunitz // Medscape. — 2002. — Режим доступа до ресурсу: <https://www.medscape.com/viewarticle/442863>.
- Kupescic S. Uterine perfusion. The Parthenon Publ. Gr. / S. Kupescic, A. Kurjak // Ultrasound and the Uterus. — 1995. — P. 87–90.
- Le Bouedec G. Postmenopausal hydrometra. Influence of tamoxifen / G. Le Bouedec, Y. Ptak, H. Ronayette. // Rev. Fr. Gynecol. Obstet. — 1994. — № 89 (12). — P. 597–601.
- Marsh F.A. A randomised controlled trial comparing outpatient versus daycase endometrial; polypectomy / F.A. Marsh, L.J. Rogerson, S.R. Duffy. // BJOG: Int. J. Obstet. Gynaecol. — 2006. — Vol. 113 (8) — P. 896–901.
- McCarthy K.A. Postmenopausal endometrial fluid collection: always an indicator of malignancy? / [K.A. McCarthy, D.A. Hall, D.B. Kopans et al.]. // J. Ultrasound Med. — 1986. — V. 5 (11). — P. 647–649.
- Multifocal microinvasive squamous cell carcinoma with extensive spread of squamous cell carcinoma in situ (CIS) into the uterine corpus, vagina, and left salpinx diagnosed five years after conization of cervical CIS / [S. Yang, W. Kim, S. Cho et al.]. // Eur J Gynaecol Oncol. — 2014. — № 35 (5). — P. 600–3.
- Naloboff K. Imaging the endometrium: disease and normal variants / K. Naloboff, J. Pellerito, E. Ben-Levi. // Radiographics. — 2001. — № 21 (6). — P. 1409–24.
- Postmenopausal intrauterine fluid collection: correlation between ultrasound and hysteroscopy / [J. Pardo, B. Kaplan, S. Nitke et al.]. // Ultrasound Obstet Gynecol. — 1994. — № 4 (3). — P. 224–6.
- Postmenopausal thick endometrium (query bank) [Электронный ресурс]. — 2016. — Режим доступа до ресурсу: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/postmenopausal-thick-endometrium--query-bank/>
- Poynor E. Hormone Therapy and Diagnostic Tests: Interpretation is Important [Электронный ресурс] / E. Poynor // General Medical. — 2008. — Режим доступа до ресурсу: <https://womensvoicesforchange.org/hormone-therapy-and-diagnostic-tests-interpretation-is-important.htm>
- Primary bilateral fallopian tube cancer — case report / [M. Wojcieszyn, K. Blaszczyk, M. Biernat et al.]. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2000. — № 16. — P. 98.
- Rumack C.M. Diagnostic ultrasound. 5th edition / C.M. Rumack, D. Levine, 2017. — P. 528–564.
- Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour Doppler sonography / [M.H. Vuento, J.P. Pirhonen, J.I. Makinen et al.]. // Br. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — № 106 (1). — P. 14–20.
- The clinical significance of endometrial fluid collection in asymptomatic postmenopausal women / [HO Topcu, Ü Taşdemir, M İslimye et al.]. // Climacteric. — 2015. — № 18 (5). — P. 733–6.
- The endometrium in asymptom-

atic breast cancer patients on tamoxifen: value of transvaginal ultrasonography with saline infusion and Doppler flow / [O. Develioglu, M. Omak, T. Bilgin et. al.]. // Gynecol Oncol. – 2004. – № 93 (2). – P. 328–35.

53. The importance of endometrial fluid collection in post menopause / [N.C. Seckin, A.B. Sener, A. Gozen et.

al.]. // Gynecol Obstet Invest. – 1996. – № 41 (4). – P. 244–6.

54. The Use of Transvaginal Ultrasound in Type II Endometrial Cancer / [C.C. Billingsley, K.A. Kenne, C.D. Cansino et. al.]. // Int J Gynecol Cancer. – 2015. – № 25 (5). – P. 858–62.

55. The utility of endometrial thickness measurement in asymptomatic

postmenopausal women with endometrial fluid / [B. Seckin, A.S. Ozgu-Erdinc, M. Dogan et. al.]. // J Obstet Gynaecol. – 2016. – № 36 (2). – P. 230–3.

56. Thin endometrial echo complex on ultrasound does not reliably exclude type 2 endometrial cancers / [J. Wang, C. Wieslander, G. Hansen et. al.]. // Gynecol Oncol. – 2006. – № 101 (1). – P. 120–5.

57. Ultrasound detection of endometrial fluid in postmenopausal women / [A. Curcić, S. Durdević, S. Mihaldžić-Tubić et. al.]. // Med Pregl. – 2009. – № 62 (7–8). – P. 337–41.

58. Wamsteker K. Complications of hysteroscopy/ K. Wamsteker. // Gynaecol. Endoscopy. – 2000. – Vol. 9 (1) – P. 17.

Стаття постула в редакцію 13.06.2018

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

1. Який вік настання періоду раннього клімактерію?

- До 35 років
- До 40 років
- До 45 років
- До 50 років.

2. Який вік настання періоду пізнього клімактерію?

- Після 45 років
- Після 50 років
- Після 55 років.

3. Яке місце посідає злоякісне новоутворення тіла матки у структурі онкогінекологічної захворюваності жіночого населення України?

- 1-е місце
- 2-е місце
- 3-е місце
- 4-е місце.

4. Основні причини появи внутрішньоматкової рідини у жінок постменопаузального віку:

- Стеноз каналу шийки матки
- Ендометріальна карцинома
- Ендометріальна гіперплазія та ендометріальні поліпи
- Поліпи каналу шийки матки
- Використання замісної гормональної терапії
- Усе, перераховане вище.

5. Який відсоток жінок у постменопаузальний період з внутрішньоматковою рідиною мають безсимптомний перебіг до моменту встановлення діагнозу:

- 1–10%
- 10–20%
- 20–30%
- 30–40%
- 40–50%.

6. Зі збільшенням тривалості постменопаузального періоду кількість жінок з виявленою у ході ехографічного дослідження внутрішньоматковою рідиною:

- Збільшується
- Зменшується.

7. За даними літератури, найбільш прогностичну цінність має оцінювання серозометри разом з оцінюванням товщини ендометрія, проведеними під час УЗД:

- Так
- Ні.

8. Яке мінімальне порогове значення, за даними літератури, товщини ендометрія треба брати до уваги для подальшого дослідження стану жінки у постменопаузальний період?

- 3 мм та більше
- 4 мм та більше
- 5 мм та більше.

9. Чи може свідчити підвищена ехогенність внутрішньоматкової рідини про злоякісний процес (за даними літератури)?

- Так
- Ні.

10. У жінок у постменопаузальний період зі стенозом каналу шийки матки та наявною внутрішньоматковою рідиною за даними патогістологічного дослідження завжди спостерігають доброякісний перебіг?

- Так
- Ні
- Не завжди.

11. Про що свідчить обсяг накопиченої внутрішньоматкової рідини?

- Збільшений обсяг – ознака доброякісності процесу
- Збільшений обсяг – ознака злоякісності процесу
- Зменшений обсяг – ознака доброякісності процесу
- Зменшений обсяг – ознака злоякісності процесу.

Репродуктивне здоров'я і дисфункція щитоподібної залози

С.О. Шурпяк¹, В.І. Пирогова¹, М.Й. Малачинська², В.В. Герасименко²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²КЗЛОР «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення»

Захворювання щитоподібної залози, згідно з даними світової статистики, діагностують майже у 30% населення планети. Тиреоїдні дисфункції, згідно з даними багатьох епідеміологічних досліджень, достатньо поширені у популяції. Нормальний розвиток статеві системи відбувається під впливом гонадотропних гормонів гіпофіза і за нормального функціонування щитоподібної залози (ЩЗ). У свою чергу, стан репродуктивної системи чинить виражений вплив на функцію ЩЗ, що підтверджується змінами її функції під час вагітності та лактації, у пацієнок з аномальними матковими кровотечами, у дівчаток у період статевого дозрівання і жінок протягом менструального циклу.

Мета дослідження: оцінювання поширеності й ефективності діагностики дисфункції ЩЗ у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я для покращання лікувально-реабілітаційних заходів і якості життя цих жінок.

Матеріали та методи. На першому етапі проспективного дослідження методом суцільної вибірки проанкетовано 989 жінок репродуктивного віку. За результатами верифікації гінекологічної патології 350 пацієнок, що дали інформовану згоду на участь у другому етапі дослідження, для подальшого порівняльного аналізу поширеності дисфункції ЩЗ були розподілені на клінічні групи: I група – 159 (51,3%) пацієнок з поєднаною дисгормональною незапальною патологією репродуктивних органів та дисгормональною патологією грудних залоз (генітальний ендометріоз, аденоміоз/лейоміома матки у поєднанні з гіперплазією ендометрія), II група – 31 (8,9%) жінка з СПКЯ, III група – 53 (15,1%) пацієнок з ендометріюдною хворобою, IV група – 57 (16,3%) жінок з лейоміомою матки. Відсутність гінекологічної патології і патології грудних залоз на момент обстеження встановлено у 50 (14,3%) жінок, які увійшли до V групи.

Результати. Структурно-функціональні зміни ЩЗ виявлені у 53,4% жінок, при цьому частота виявлення дифузного зоба I–II ст. не різнилась між клінічними групами ($p > 0,05$). Поширеність аутоімунного тиреоїдиту була вищою у пацієнок з дисгормональною патологією репродуктивної системи порівняно зі здоровими жінками ($p = 0,0001$). Еутиреоїдний стан при поєднаній дисгормональній і проліферативній патології (I група) діагностували у 1,5–1,9 рази рідше, ніж у пацієнок інших груп ($p \leq 0,0005$). Субклінічний гіпотиреоз діагностовано у 39,6% жінок I групи при 12,9%, 15,1% і 14,0% у II, III і IV групах відповідно. Водночас стосовно жінок I групи, у яких виявлено дифузний зоб та/або аутоімунний тиреоїдит, частота субклінічного гіпотиреозу становила 60,6% при 8,6% маніфестного гіпотиреозу, який не виявлено у жінок з СПКЯ, а поширеність за наявності ендометріюдної хвороби та лейоміоми матки становила відповідно 1,9% і 3,5%.

Заключення. Отже, результати проведеного двоетапного дослідження поширеності дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ) у жінок з дисгормональною патологією репродуктивних органів незапального генезу підтверджують, що дисфункції ЩЗ, особливо гіпотиреоз, представляють серйозну проблему для репродуктивного здоров'я, що вимагає змін у діагностично-лікувальних підходах.

Ключові слова: щитоподібна залоза, аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, репродуктивне здоров'я, незапальні дисгормональні захворювання репродуктивних органів.

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), згідно з даними світової статистики, діагностують майже у 30% населення планети. Тиреоїдні дисфункції, згідно з даними багатьох епідеміологічних досліджень (Whickham Survey, Colorado population study, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III)), достатньо поширені у популяції.

Протягом усього життя людини нормальний стан ЩЗ є необхідною умовою гармонійного функціонування організму. ЩЗ є однією з найважливіших ланок нейроендокринної системи. Основною функцією ЩЗ є підтримка нормального клітинного метаболізму шляхом забезпечення організму тиреоїдними гормонами – тироксином (T_4) і трийодтироніном (T_3), невід'ємним структурним компонентом яких є йод. Відповідно до рекомендацій ВООЗ, мінімальна фізіологічна потреба дорослої людини у йоді становить 150 мкг/добу, для вагітних і жінок, які годують груддю, вона збільшується до 250 мкг/добу, що варто коригувати призначенням препарату Йодомарин® 200 (Berlin-Chemie/A. Menarini Ukraine GmbH). На сучасному етапі більшість вітчизняних і закордонних авторів визнає, що найчастішою причиною захворювань ЩЗ є дефіцит надходження йоду в організм унаслідок нестачі його у навколишньому середовищі [2, 10].

ЩЗ щодня продукує близько 100 мкг T_4 і невелику кількість T_3 , який переважно утворюється екстратиреоїдально з T_4 під дією 5'-дейодинази I типу. Тиреоїдні гормони необхідні для нормального функціонування і розвитку практично всіх органів і функціональних систем організму, при цьому рівень їхнього продукування визначається фізіологічними потребами і регулюється тиреотропним гормоном (ТТГ) гіпофіза. Гормони ЩЗ регулюють процеси розвитку, дозрівання, спеціалізації та функціонування майже всіх тканин організму і мають виняткове значення для закладання і розвитку головного мозку плода, формування інтелекту дитини, зростання і дозрівання кісткового скелета, статевої системи; впливають на статевий розвиток, менструальну функцію і фертильність, розвиток грудних залоз [1, 2, 10, 11].

Репродуктивна система жінки є тонко організованою системою тісно взаємопов'язаних структурних і функціональних елементів. Увесь каскад процесів, необхідних для дозрівання фолікула, овуляції, запліднення, функції жовтого тіла, підготовки ендометрія до імплантації, а також успішного продовження вагітності, залежить від збереження нейроендокринних шляхів регуляції, найменше порушення яких призводить до розладу функціонування всього складного механізму [14].

На сьогодні добре відомі фактори, що визначають взаємозв'язок репродуктивної і тиреоїдної систем. Функцію репродуктивних органів і ЩЗ регулюють тропні гормони гіпофіза, виділення яких перебуває під впливом гіпоталамуса і частково кори головного мозку. ТТГ є глікопротеїдним гормоном, який продукується базофільними клітинами аденогіпофіза, що регулюється гіпоталамічним тиреотропін-релізінг-гормоном, з одного боку, і рівнем вільних тиреоїдних гормонів – з іншого. Тиреоїдні гормони за принципом негативного зворотного зв'язку пригнічують продукцію ТТГ, підтримуючи динамічну рівновагу у гіпофізарно-тиреоїдній системі. Більша частка T_4 знаходиться у сироватці крові у пов'язаній з транспортними білками формі, і тільки 0,03% циркулює у вільній формі. Транскаплярною

транспорту та попаданню у клітини доступний тільки вільний T_4 (FT_4). Тиреоїдні гормони стимулюють в печінці синтез глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ). Зміни рівня ГЗСГ (зниження при гіпотиреозі і підвищення при тиреотоксикозі) можуть мати певне значення у генезі порушень менструальної і репродуктивної функції [2, 5]. Тироліберин стимулює секрецію гіпофізом не тільки ТТГ, а й пролактину, тому при гіпотиреозі відбувається підвищення не тільки рівня ТТГ, але і пролактину. Ще одним фактором є структурна схожість лютелізувального, фолікулостимулювального гормонів, пролактину, хоріончного гонадотропіну людини і тиреотропного гормону [1, 2, 7, 14].

Аутоімунний тиреоїд (АІТ) (тиреоїд Хашимото, лімфоцитарний тиреоїд), на який хворіє 3–4% населення земної кулі, – органоспецифічне аутоімунне захворювання ЩЗ, за якого внаслідок хронічно прогресуючої лімфоїдної інфільтрації відбувається поступова деструкція паренхіми ЩЗ і яке є основною причиною гіпотиреозу у жінок репродуктивного віку [8].

Для АІТ характерні дві стадії – компенсована, з нормальною функцією ЩЗ, і декомпенсована – з явищами гіпотиреозу.

Факт носійства антитіл, які є маркерами АІТ, у популяції перевищує поширеність гіпотиреозу. Еутиреоїдна фаза може тривати багато років чи десятиліть. У разі прогресування процесу (поступового посилення лімфоцитарної інфільтрації ЩЗ і деструкції її фолікулярного епітелію) зменшується продукція тиреоїдних гормонів. Для забезпечення організму достатньою кількістю тиреоїдних гормонів підвищується продукція ТТГ, за рахунок чого на невизначений час зберігається на нормальному рівні продукція T_4 , що трактується як фаза субклінічного гіпотиреозу (підвищені рівні ТТГ, рівень T_4 – в нормі). Подальший перебіг захворювання, що зумовлює ще більшу деструкцію функціонуючих тироцитів, призводить до зниження рівнів T_4 у крові і маніфестації гіпотиреозу (фаза маніфестного гіпотиреозу).

Поширеність АІТ оцінити важко, оскільки в еутиреоїдній фазі він практично не має точних діагностичних критеріїв. Поширеність як носійства АТ-ТПО, так і гіпотиреозу у результаті АІТ приблизно у 10 разів вище у жінок порівняно з чоловіками. Антитиреоїдні аутоантитіла як одну з ознак захворювання виявляють у 5–26% жінок репродуктивного віку і 13–20% вагітних [2, 8, 9, 12].

В еутиреоїдній фазі і фазі субклінічного гіпотиреозу симптоми відсутні. До критеріїв, поєднання яких дозволяє встановити діагноз АІТ, належать [9, 10]:

- підвищення рівнів циркулюючих антитіл до ЩЗ (більш інформативним є визначення АТ-ТПО);
- виявлення типових ультразвукових ознак АІТ (гіпоехогенна ЩЗ);
- первинний гіпотиреоз – субклінічний або маніфестний (за рівнем ТТГ у сироватці крові).

За відсутності хоча б одного з наведених критеріїв діагноз АІТ слід вважати як імовірний, оскільки само по собі підвищення рівня АТ-ТПО або гіпоехогенність ЩЗ за даними УЗД ще не свідчить про наявність АІТ.

Під носійством розуміють виявлення антитіл (АТ) до ЩЗ на тлі її нормальної структури і функції. Патологічне значення цього феномену залишається неоднозначним і сягає 10–20% в різних вікових групах, при цьому АТ у 5–10 разів частіше виявляють у жінок. Визначення АТ до пероксидази тиреоцитів (АТ-ТПО) використовують для діагностики АІТ, ізольоване носійство АТ-ТГ діагностують рідко. Водночас більшість дослідників вважають позбавленим сенсу дослідження рівня АТ з метою оцінювання динаміки лікування і прогнозування АІТ, а також лікування тільки за наявності АТ до ЩЗ [2, 9].

АІТ і носійство АТ-ТПО слід розглядати як фактори ризику розвитку гіпотиреозу у майбутньому. Імовірність розвитку гіпотиреозу у жінок з підвищеним рівнем АТ-ТПО і нормальним рівнем ТТГ становить близько 2% на рік, ймовірність розвитку явного гіпотиреозу у жінок з субклінічним

гіпотиреозом (підвищення значень ТТГ, T_4 – у нормі) і підвищеним рівнем АТ-ТПО становить 4,5% в рік. Вважається, що захворювання ЩЗ у 50% випадків має сімейний характер.

У жінок, які є носіями АТ-ТПО без порушення функції ЩЗ, у разі настання вагітності підвищується ризик розвитку гіпотиреозу і відносно гестаційної гіпотироксинемії.

Клінічними симптомами АІТ є значна локальна або дифузна (частіше симетрична) щільність ЩЗ. Залежно від розмірів ЩЗ виділяють гіпертрофічну форму (ЩЗ дифузно щільна, функція не порушена або порушена помірно) та атрофічну форму (ЩЗ ніколи не була збільшеною або раніше відзначали помірне її збільшення).

Нормальний розвиток статевої системи відбувається під впливом гонадотропних гормонів гіпофіза і за нормального функціонування ЩЗ. У свою чергу, стан репродуктивної системи справляє виражений вплив на функцію ЩЗ, що підтверджується змінами її функції під час вагітності та лактації, у пацієнток з аномальними матковими кровотечами, у дівчаток в період статевого дозрівання – жінок протягом менструального циклу.

Гіпотиреоз є клінічним синдромом, що зумовлений стійким дефіцитом тиреоїдних гормонів в організмі. Розрізняють первинний, вторинний, третинний і периферійний гіпотиреоз. У разі первинної форми, на яку припадає більшість випадків даного синдрому (95%), процес, що призводить до розвитку гіпотиреозу, локалізується безпосередньо у ЩЗ. Якщо ж зниження функції відбувається через брак або відсутність стимулювального впливу тиреотропного гормону, то мова йде про вторинний і третинний гіпотиреоз гіпофізарного або гіпоталамічного генезу відповідно (центральний гіпотиреоз). Значно рідше діагностують периферійний або тканинний гіпотиреоз [2]. Поширеність гіпотиреозу у популяції, за даними різних дослідників, становить від 5 до 10% , частіше у жінок та зі збільшенням поширеності з віком [1, 4, 5, 13].

Особлива увага дослідників та клініцистів зосереджена на проблемі, що отримала назву «позатиреоїдної патології», яка зумовлена недостатністю гормонів ЩЗ. У клініці первинного гіпотиреозу часто переважають прояви ураження різних органів і систем, зокрема серцево-судинної, сечовидільної, кровотворної систем, травного тракту, шкірні захворювання, розлади психіки, імунні порушення. При цьому окремі симптоми помилково визначають як самостійне захворювання, що тривалий час маскує наявність гіпотиреозу і призводить до запізнілої його діагностики. Серцево-судинні прояви – артеріальна гіпертензія, аритмії (синусова брадикардія), ішемічна хвороба серця, дисліпідемія – посідають перше місце у клінічній маніфестації нетиреоїдних проявів гіпотиреозу. З боку органів травлення – це закрепи, проноси, дисбіоз, гастрити, панкреатити, дискінезії жовчовивідних шляхів. З боку нервової системи гіпотиреоз проявляється головинним боєм, сонливістю, депресіями, нездатністю до концентрації уваги, порушеннями пам'яті.

Зменшення забезпечення тканин тиреоїдними гормонами знижує опірність до інфекцій, що реалізується хронічними запальними процесами верхніх дихальних шляхів, хронічними тонзилітами, запаленнями сечостатевої системи [1, 5, 8, 13]. Низькою досліджень останніх років доведено, що структурно-функціональні розлади ЩЗ можуть ініціювати порушення балансу гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [3, 10, 14]. Дисфункція тієї чи іншої ланки ендокринної системи визначається не тільки гіпер- або гіпопродукцією гормонів, але й зміною біологічної активності на тлі їхнього нормального вмісту у сироватці крові [1].

Недостатність або надмірний рівень тиреоїдних гормонів позначаються практично на всіх процесах життєдіяльності, оскільки їхній вплив реалізується на клітинних і навіть молекулярних рівнях всіх органів і систем організму [9]. У разі зниження рівня тироксину (T_3) і трийодтироніну (T_4) за механізмом зворотного зв'язку істотно зростає продукція тиротропін-релізінг-гормону та відповідно тиреотропного гормону, що, у свою чергу, стимулює продукцію пролактину,

ініціює секрецію інгібіну В у яєчниках, пригнічує вироблення соматотропного гормону, зумовлює формування відносної гіперестрогенії за рахунок зміни активності ароматази яєчників, зниження утворення глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, недостатність лютеїнової фази менструального циклу, розлади овуляції і фертильності. Порушення периферійного метаболізму естрогенів та гіпрогестеронемію при гіпотиреозі сьогодні розглядають як один з механізмів підвищення частоти проліферативних процесів в органах-мішенях [14].

Первинний гіпотиреоз супроводжується порушеннями менструального циклу (МЦ). Найбільш вираженою формою порушень МЦ при гіпотиреозі є аменорея, частота якої за даного виду патології ЩЗ коливається від 1,5 до 6%. Порушення МЦ при гіпотиреозі діагностують у 3 рази частіше, ніж у звичайній популяції, а деякі повідомлення свідчать, що порушення МЦ відзначали у 68% жінок з гіпотиреозом при 12% випадків у контрольній групі [3, 10]. Треба відзначити, що у пацієнок з гіпотиреозом порушення репродуктивної функції виявляють і за регуляторного МЦ, при цьому від 10 до 25% жінок скаржаться на безплідність, яка пов'язана з неповноцінною лютеїновою фазою або ановуляцією [11, 14]. За тривало існуючого гіпотиреозу можливий розвиток вторинної гіперпролактинемії, галактореї і порушень МЦ, що зумовлено гіперпродукцією гіпоталамусом ТТГ-РГ і його стимулювальним впливом на продукцію ТТГ і ПРЛ [2, 5].

У низці досліджень, різних за вибірками, методами визначення АТ, АТ-ТПО розглядають як фактор підвищеного розвитку і прогресування гіпотиреозу під час вагітності та виникнення післяпологових тиреопатій. Так, післяпологовий тиреїдит діагностують у 50% жінок з АТ-ТПО, але за наявності під час вагітності АТ-ТПО його частота зростає до 80%. Є дані, що лікування тироксинам жінок, носіїв АТ-ТПО, знижує частоту викиднів до рівня, характерного для вагітних без АТ-ТПО. Це є важливим аргументом на користь скринінгу рівня АТ-ТПО на ранніх термінах вагітності [12]. Вагітність, що перебігає на тлі некомпенсованого гіпотиреозу, частіше ускладнюється мимовільним перериванням, прееклампсією, гіпохромною залізодефіцитною або (частіше) фолієводефіцитною анемією, передчасними пологома, відзначають підвищену частоту мертвородження, вроджених аномалій плода [12, 15].

Дані, отримані за 20-річний період спостереження у Вігемському дослідженні, продемонстрували, що позитивна реакція на АТ-ТПО є раннім предиктором гіпотиреозу у тих випадках, коли рівень ТТГ вище 2,0 мМО/л [13, 16].

Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (АТА, 2017) [6], всі пацієнтки, які готуються до вагітності або знову завагітніли, повинні пройти клінічне обстеження. Рекомендується дослідження вмісту ТТГ за таких факторів ризику:

1. Наявність в анамнезі гіпотиреозу/гіпертиреозу або точних симптомів/ознак дисфункції ЩЗ.
2. Виявлені позитивні антитіла до ЩЗ або наявний зуб.
3. Наявність в анамнезі попередніх операцій на ЩЗ.
4. Вік понад 30 років.
5. Цукровий діабет 1-го типу або інші аутоімунні захворювання.
6. В анамнезі – викидень, передчасні пологи, безплідність, більше двох вагітностей.
7. Наявність у сімейному анамнезі захворювань ЩЗ.
8. Патологічне ожиріння (ІМТ ≥ 40 кг/м²).
9. Недавнє введення йодовмісних рентген-контрастів.
10. Проживання у місцевостях з йодною нестачею (від помірної до тяжкої).

Згідно з останніми рекомендаціями субклінічний гіпотиреоз у жінок, що планують вагітність, слід лікувати левотироксином, при цьому метою лікування є досягнення концентрації ТТГ $< 2,5$ мМО/л [6, 8, 9].

З віком сукупний ризик виникнення гіпотиреозу зростає. Часто симптоми ігнорують або неправильно відносять до ін-

ших причин, що ускладнює діагностику. Відповідно АСОГ рекомендує визначення рівня ТТГ навіть у жінок без симптомів, починаючи з 50 років і кожні 5 років після цього [7]. Американський коледж лікарів (АСР) також рекомендує почати періодичний скринінг у віці 50 років, тоді як АТА рекомендує початок скринінгу у віці 35 років [10]. Відповідно в останніх рекомендаціях тирологічних асоціацій рекомендується розгляд замісної терапії L-тироксинам у більш молодих пацієнтів (< 65 років і рівень ТТГ < 10 мМО/л) з симптомами, що свідчать про гіпотиреоз [6, 8].

Хоча на сьогодні недостатньо доказів, що терапія левотироксином покращує фертильність у еутиреоїдних АТПО-позитивних жінок, можливе застосування L-тироксину для еутиреоїдних АТПО-позитивних жінок з втратою плода в анамнезі, починаючи з дози 25–50 мкг/добу. В інших випадках не існує достатніх доказів для його вживання в еутиреоїдних жінок. При ТТГ $> 4,2$ мМО/л за відсутності симптомів гіпотиреозу і нереалізованих репродуктивних планів для жінок репродуктивного віку показана терапія левотироксином, оскільки оптимальний рівень ТТГ для планування вагітності жінкам з субклінічним і маніфестним гіпотиреозом становить 0,4–2,0 мМО/л [2, 4, 11, 13].

Прикладом недооцінювання патології ЩЗ у жінок репродуктивного віку є одна з клінічних історій.

Пацієнтка Н., 23 роки, звернулася у жіночу консультацію зі скаргами на нерегулярні менструації, слабкість, постійну сонливість, випадіння волосся, схильність до закривів в останні місяці, сухість шкіри. Уродженка Закарпаття, з 17 років проживає в обласному центрі Західної України. Не працює. Зріст – 164 см, маса тіла – 77 кг, ІМТ – 28,6 кг/м².

Початок менархе у 15 років. МЦ не встановлювався до 17 років – 7–8 менструацій на рік, рясні, болісні. У 17–18 років вживала вітаміни, НПЗП, у 19 років – КОК, на тлі вживання яких відзначила збільшення маси тіла на 6 кг і припинила лікування. Після припинення лікування МЦ до даного часу нерегулярний: затримки від 2 тиж до 2 міс.

Заміжня 3 роки, вагітності не запобігала; 6 міс тому перша вагітність закінчилась мимовільним викиднем у терміні 6 тиж.

У пацієнтки обтяжений сімейний анамнез: у матері – дифузний вузловий зуб, оперована в обсязі субтотальної струмектомії у 45 років, у сестри, яка старша на 8 років, – лейоміома матки. Пацієнтка часто хворіє на ГРВІ. Раніше обстежена на перинатальні інфекції (серопозитивна до Тоху, CMV, HSV), АФС, гомоцистеїнемії не виявлено. Пролікована з приводу бактеріального вагінозу. На жодному з етапів попереднього обстеження не визначали рівень гіпофізарних і статевих стероїдних гормонів, не досліджували функцію ЩЗ.

Під час проведення УЗ-обстеження виявлено збільшення ЩЗ (об'єм 24 мл³), відсутність об'ємних утворень, однорідність і гіпоехогенність структури залози. З гормональних обстежень заслуговували на увагу підвищені рівні ТТГ (5,6 мМО/л), пролактину (32,9 нг/мл) і високий титр АТ-ТПО (235 од.). Проведені корекція субклінічного гіпотиреозу левотироксином, функціональної гіперпролактинемії та підтримання лютеїнової фази МЦ протягом 6 міс дали свої результати – в одному з менструальних циклів настала вагітність, яка завершилась терміновими пологома.

Аналіз клінічних досліджень, у яких вивчався взаємозв'язок дисфункції ЩЗ і порушень репродуктивної функції жінок, дозволяє стверджувати, що недооцінювання функції ЩЗ у діагностиці та лікуванні гінекологічної патології призводить до збільшення репродуктивних порушень у жінок і зниження якості життя.

Мета дослідження: оцінювання поширеності і ефективності діагностики дисфункції ЩЗ у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я для покращання лікувально-реабілітаційних заходів і якості життя цих жінок.

МАТЕРИАЛЫ ТА МЕТОДИ

На першому етапі проспективного дослідження методом суцільної вибірки було проанкетовано 989 жінок репродуктивного віку, жительок м.Львова та Львівської області. Структурована анкета містила питання, що стосувались сімейного й особистісного анамнезу захворювань ЩЗ, наявності неспецифічних симптомів, які можуть бути пов'язані з дисфункцією ЩЗ (слабкість, швидка стомлюваність, погіршення пам'яті, набряклість обличчя і кінцівок, порушення сну, сухість шкірних покривів, підвищення маси тіла, млявість, сонливість, парестезії, закрепи, випадіння волосся, гіпохромна залізодефіцитна анемія, депресія тощо).

Як засвідчили результати анкетування, з 458 жінок, які були обізнані з сімейним анамнезом захворювань, 108 (23,5%) зазначили наявність патології ЩЗ у одного з батьків (у 89,8% випадків – у матерів). Скарги неспецифічного характеру було відзначено у 609 (61,6%) з 989 наявних анкет. УЗ-обстеження ЩЗ раніше проходили 282 (28,5%) жінки, однак дослідження функції ЩЗ (визначення рівня ТТГ, АТ-ТПО, вільних T_4 і T_3) проводили тільки у 157 (15,9%) з 989 пацієнток, при цьому субклінічний гіпотиреоз (ТТГ від 4,5 до 8,9 МО/л) був діагностований у 64 (40,8%) з тих, хто пройшов обстеження, маніфестний гіпотиреоз – у 7 (4,5%). Лікування левотироксином за призначенням ендокринолога отримували до проведення анкетування тільки 11 (15,5%) пацієнток (7 – з маніфестним і 4 – з субклінічним гіпотиреозом).

За результатами верифікації гінекологічної патології 350 пацієнток, що дали інформовану згоду на участь у другому етапі дослідження, для подальшого порівняльного аналізу поширеності дисфункції ЩЗ були розподілені на клінічні групи:

- у I групу увійшли 159 (51,3%) пацієнток з поєднаною дисгормональною доброякісною проліферативною патологією репродуктивних органів та дисгормональною патологією грудних залоз (генітальний ендометріоз, аденоміоз/лейоміома матки в поєднанні з гіперплазією ендометрія);

- у II групу увійшла 31 (8,9%) жінка з СПКЯ;

Репродуктивное здоровье и дисфункция щитовидной железы

С.А. Шурпак, В.И. Пирогова, М.И. Малачинская, В.В. Герасименко

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ), по данным мировой статистики, встречаются почти у 30% населения планеты. Тиреоидные дисфункции, по данным многих эпидемиологических исследований, достаточно широко распространены в популяции. Нормальное развитие половой системы происходит под влиянием гонадотропных гормонов гипофиза и при нормальном функционировании ЩЖ. В свою очередь, состояние репродуктивной системы оказывает выраженное влияние на функцию ЩЖ, что подтверждается изменениями ее функции во время беременности и лактации, у пациенток с аномальными маточными кровотечениями, у девочек в период полового созревания и женщин в течение менструального цикла.

Цель исследования: оценка распространенности и эффективности диагностики дисфункции ЩЖ у женщин с нарушениями репродуктивного здоровья для улучшения лечебно-реабилитационных мероприятий и качества жизни этих женщин.

Материалы и методы. На первом этапе проспективного исследования методом сплошной выборки проанкетировано 989 женщин репродуктивного возраста. По результатам верификации гинекологической патологии 350 пациенток, давших информированное согласие на участие во втором этапе исследования, для дальнейшего сравнительного анализа распространенности дисфункции ЩЖ были разделены на клинические группы: I группа – 159 (51,3%) пациенток с сочетанной дисгормональной невоспалительной патологией репродуктивных органов и дисгормональной патологией грудных желез (генитальный эндометриоз, аденомиоз/лейомиома матки в сочетании с гиперплазией эндометрия),

- у III группу – 53 (15,1%) пациентки с эндометриодной хворобою,
- у IV группу – 57 (16,3%) жінок з лейоміомою матки.

Відсутність гінекологічної патології і патології грудних залоз на момент обстеження встановлена у 50 (14,3%) жінок, які увійшли до V групи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Структурно-функціональні зміни ЩЗ виявлені у 187 (53,4%) жінок, при цьому частота виявлення дифузного зоба I–II ст. не різнилась між клінічними групами ($p > 0,05$). Водночас поширеність АІТ була вищою у пацієнток з дисгормональною патологією репродуктивної системи (I група) порівняно з V групою ($p = 0,0001$). Еутиреоїдний стан у пацієнток з поєднаною дисгормональною і проліферативною патологією (I група) діагностували в 1,5–1,9 разу рідше, ніж у пацієнток II, III, IV і V груп ($p \leq 0,0005$).

Субклінічний гіпотиреоз діагностовано у 39,6% жінок I групи при 12,9%, 15,1% і 14,0% у II, III і IV групах відповідно. Всі пацієнтки отримували L-Тироксин Берлін-Хемі у дозах, що розраховувались відповідно до рівня ТТГ (від 50 до 75 мкг/добу). Водночас стосовно жінок I групи, у яких виявлено дифузний зоб та/або АІТ, частота субклінічного гіпотиреозу становила 60,6% при 8,6% маніфестного гіпотиреозу, який не виявлено у жінок з СПКЯ, а поширеність за наявності ендометриодної хвороби та лейоміоми матки становила відповідно 1,9% і 3,5%.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведеного двоетапного дослідження поширеності дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ) у жінок з дисгормональною патологією репродуктивних органів не запального генезу підтверджують, що дисфункція ЩЗ, особливо гіпотиреоз, представляють серйозну проблему для репродуктивного здоров'я, що вимагає змін у діагностично-лікувальних підходах.

II група – 31 (8,9%) жінка з СПКЯ, III група – 53 (15,1%) пацієнтки з ендометриодною хворобою, IV група – 57 (16,3%) жінок з лейоміомою матки. Відсутність гінекологічної патології і патології грудних залоз на момент обстеження встановлено у 50 (14,3%) жінок, які увійшли до V групи.

Результати. Структурно-функціональні зміни ЩЖ виявлені у 53,4% жінок, при цьому частота виявлення дифузного зоба I–II ст. не відзначалась між клінічними групами ($p > 0,05$). Поширеність аутоімунного тиреоїдиту була вище у пацієнток з дисгормональною патологією репродуктивної системи по порівнянню з здоровими жінками ($p = 0,0001$). Еутиреоїдний стан при поєднаній дисгормональній і проліферативній патології (I група) діагностували в 1,5–1,9 разу рідше, ніж у пацієнток інших груп ($p \leq 0,0005$). Субклінічний гіпотиреоз діагностовано у 39,6% жінок I групи при 12,9%, 15,1% і 14,0% у II, III і IV групах відповідно. В те ж час виявлено дифузний зоб та/або аутоімунний тиреоїдит, частота субклінічного гіпотиреозу становила 60,6% при 8,6% маніфестного гіпотиреозу, який відсутній у жінок з СПКЯ, а поширеність при ендометриодній хворобі та лейоміомі матки становила відповідно 1,9% і 3,5%.

Заключення. Таким образом, результаты проведенного двухэтапного исследования распространенности дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) у женщин с дисгормональной патологией репродуктивных органов невоспалительного генеза подтверждают, что дисфункции ЩЖ, особенно гипотиреоз, представляют серьезную проблему для репродуктивного здоровья, что требует изменений в диагностических и лечебных подходах.

Ключевые слова: щитовидная железа, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, репродуктивное здоровье, невоспалительные дисгормональные заболевания репродуктивных органов.

Reproductive health and thyroid dysfunction
S.O. Shurpyak, V.I. Pyrohova, M.Y. Malachinska,
V.V. Gerasimenko

Diseases of thyroid gland, according to world statistics, are found in almost 30% of the world's population. Thyroid dysfunctions, according to many epidemiological studies, are quite widespread in the population. Normal development of the reproductive system occurs under the influence of gonadotropic hormones of the pituitary gland and during normal functioning of the thyroid gland. In turn, the state of the reproductive system has a pronounced effect on the function of the thyroid gland, as evidenced by changes in its function during pregnancy and lactation, in patients with abnormal uterine bleeding, in girls during puberty and women during the menstrual cycle.

The objective: is to evaluate the prevalence and effectiveness of diagnosis of dysfunction of thyroid dysfunction in women with reproductive health disorders to improve treatment and rehabilitation activities and quality of life.

Materials and methods. In the first stage of a prospective study, 989 women of reproductive age were put through the method of continuous sampling. Based on the results of verifying the gynecological pathology, 350 patients who gave informed consent for participation in the second stage of the study, were divided into clinical groups for further comparative analysis of the prevalence of dysfunction of thyroid gland: I group – 159 (51,3%) patients with combined non-hormonal non-inflammatory pathology of reproductive organs and dys hormonal pathology of the mammary glands (genital endometriosis, adenomyosis / uterine leiomyoma in combination with endometrial hyperplasia),

II group – 31 (8,9%) female with PCOS, III – 53 (15,1%) with endometriotic disease, IV group – 57 (16,3%) women with uterine leiomyoma. Absence of gynecological pathology and pathology of mammary glands at the time of the survey was found in 50 (14,3%) of women, which amounted to V group.

Results. Structural and functional changes of the thyroid gland were found in 53,4% of women, while the frequency of detection of diffuse goiter I–II st. did not differ between clinical groups ($p>0,05$). The prevalence of autoimmune thyroiditis was higher in patients with dys hormonal pathology of the reproductive system than in healthy women ($p=0,0001$). The euthyroid state with combined dys hormonal and proliferative pathology occurred 1.5 to 1.9 times less frequently than in patients of other groups ($p\leq 0,0005$). Subclinical hypothyroidism was diagnosed in 39,6% of the I group of women at 12,9%, 15,1% and 14,0% in the II, III and IV groups, respectively. At the same time, the incidence of subclinical hypothyroidism was 60.6% for the I group in women who had diffuse goiter and / or autoimmune thyroiditis, with 8,6% of the manifest hypothyroidism that was absent in women with PCOS, and the prevalence of endometriosis disease and uterine leiomyomas were 1.9% and 3.5%, respectively.

Conclusion. Thus, the results of a two-stage study of thyroid gland thyroid dysfunction in women with dys hormonal pathology of reproductive organs of non-inflammatory genesis confirm that dysfunction of the thyroid gland, especially hypothyroidism, is a serious problem for reproductive health, requiring changes in diagnostic and therapeutic approaches.

Key words: thyroid gland, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, reproductive health, non-inflammatory dys hormonal diseases of reproductive organs

Сведения об авторах

Шурпьяк Сергей Александрович – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: shurpyak_serhiy@yahoo.com
 orcid.org/0000-0002-5445-6375

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69
 orcid.org/0000-0002-1205-6365

Малачинская Мария Иосифовна – КУЛОС «Львовский областной центр репродуктивного здоровья населения», 79010, г. Львов, ул. В. Короленко, 9

Герасименко Виктория Владимировна – КУЛОС «Львовский областной центр репродуктивного здоровья населения», 79010, г. Львов, ул. В. Короленко, 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бондарь Т.Н. Субклинические нарушения функции щитовидной железы. *Annals Mechnikov Institute.* 2008; 4: 9–13.
- Дедов ИИ, Мельниченко ГА. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2013; 1072 с.
- Климов ВС, Абатурова ЛО, Любимая ДР. Нарушение репродуктивной функции при патологии щитовидной железы. Молодой ученый. 2017; 14(2): 22-25. – URL <https://moluch.ru/archive/148/41871/> (дата обращения: 17.06.2017).
- Фадеев ВВ. Верхний референтный уровень ТТГ – достаточно ли аргументов для его изменения. *Пробл. эндокринолог.* 2008; 54 (1): 46–50.
- Шестакова ТП. Субклинический гипотиреоз – современный взгляд на проблему. *PMЖ.* 2016; 1: 6-8.
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017; 27 (3): 315-389. DOI: 10.1089/thy.2016.0457
- American College of Obstetrics, Gynecologists Committee on Gynecologic P. ACOG Committee Opinion No. 483: Primary and preventive care: periodic assessments. *Obstetrics and gynecology.* 2011; 117:1008-15.
- Amino N, Tada H, Hidaka Y, Hashimoto K. Hashimoto's disease and Dr. Hakaru Hashimoto. *Endocr. J.* 2002; 49: 389-391.
- Brabant PG, Duntas L, Monzani F et al. Management of Subclinical Hypothyroidism 2013 ETA Guideline. *Eur. Thyroid. J.* 2013; 2: 215-228.
- Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Archives of internal medicine.* 2000; 160:1573-5.
- Maruna P. Gynecological aspects of thyroid disorders. A review. *Ceska Gynecol.* 2006; 71 (4): 332–338.
- Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A. et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(3): 1084-1094.
- Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(4): 1734-1740.
- Redmond GP. Thyroid dysfunction and women's reproductive health. *Thyroid.* 2004; 14 (1): 515.
- Toulias KA, Goulis DG, Venetis CA. et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 162(4): 643-652.
- Walsh JP, Bremner AP, Feddema P. et al. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95(3): 1095-1104.

Статья поступила в редакцию 21.06.2018

Важливість діагностики TORCH-інфекцій перед проведенням програм допоміжних репродуктивних технологій

В.В. Камінський^{1,2}, М.Н. Шалько^{1,2}, І.В. Малишева^{1,3}, В.В. Чайка¹, О.О. Сорокіна¹

¹УДІР Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

³Український державний інститут репродуктології, м. Київ

У статті проаналізована необхідність обстеження українців репродуктивного віку на TORCH-інфекції шляхом використання тест-наборів «TORCH-IgG-тест-МБА» та «TORCH-IgM-тест-МБА» для експрес-діагностики. Дане дослідження проведено з метою введення запропонованого алгоритму обстеження, що дозволить підвищити частоту позитивних результатів після проведення програм ДРТ та знизить частоту перинатальних та акушерських ускладнень у даного контингенту жінок, а також забезпечить швидкий та економічно доцільний спосіб діагностики TORCH-інфекцій.

Ключові слова: безплідність, допоміжні репродуктивні технології, TORCH-інфекції, тест-набори.

Проблема діагностики та лікування порушень репродуктивної функції залишається актуальною і сьогодні.

За офіційними даними, в Україні 20% подружніх пар страждає на безплідність, за умов економічної і демографічної кризи ця проблема набуває особливо великого значення. Значну роль у лікуванні безплідності відіграють допоміжні репродуктивні технології (ДРТ).

В Україні використання ДРТ почалося у 1992 році. На сьогодні вимоги до ДРТ регулює Наказ МОЗ від 09.09.2013 р. № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні».

В Україні державне фінансування ДРТ було започатковане відповідно до Наказу МОЗ України від 29.11.2004 р. № 579 «Про затвердження Порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти» зі змінами відповідно до Наказу МОЗ України від 05.06.2006 р. № 362 «Про внесення змін до Порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти».

Слід відзначити, що Україна є першою з постсоціалістичних країн, у якій було впроваджено лікування безплідності за бюджетні кошти. За даними ВООЗ, загальна потреба у ДРТ оцінюється з розрахунку 1500 циклів на 1 млн населення на рік та становить для України 70 000 циклів. На сьогодні державою фінансується 600 циклів на рік, що становить менше 1% від загальної потреби у ДРТ в Україні.

За даними клініки репродуктивних технологій Українського державного інституту репродуктології (КРТ УДІР) НМАПО імені П.Л. Шупика, з 2011 до 2017 року в Україні проведено 586 циклів ДРТ за абсолютними показаннями за бюджетні кошти. Кількість успішних спроб лікування цими методами коливається від 38% до 40%.

У зв'язку з цим і виникли нові наукові питання, які стосуються особливостей настання та безпосередньо перебігу вагітності у пацієнток із безплідністю в анамнезі, які пройшли курс програм ДРТ.

Існують публікації, які свідчать, що перебіг вагітності та пологів після застосування ДРТ має свої особливості, однією з яких є висока частота (30–40%) мимовільних абортів, що у 3 рази частіше, ніж у природній популяції.

На думку вітчизняних та зарубіжних авторів, успіх у розв'язанні проблеми невиношування вагітності полягає у більш чіткому розумінні складних механізмів етіопатогенезу, знаходженні достовірних діагностичних індикаторів розвитку цього ускладнення та екстраполяції даних наукових досліджень у практику лікування та профілактики даної патології.

Загроза переривання вагітності – це перша клінічна форма мимовільного викидня. Залежно від терміну вагітності мимовільний викидень класифікують як ранній (до 12 тиж) і пізній (від 12 до 22 тиж). Причини невиношування вагітності можна розподілити на такі основні групи:

- Генетичні фактори і хромосомні аномалії.
- Ендокринні фактори.
- Генітальні фактори.
- Імунологічні фактори.
- Інфекційні фактори.
- Екстрагенітальні фактори.
- Соціально-демографічні фактори.
- Фактори неясної етіології.

За даними сучасних авторів, одне з перших місць серед причин невиношування вагітностей посідає внутрішньоматрична інфекція (ВМІ), значну роль серед якої відіграють інфекційні агенти TORCH-комплексу.

Мета дослідження: збільшення кількості позитивних спроб ДРТ та зниження частоти пренатальних та акушерських ускладнень шляхом ранньої скринінгової діагностики TORCH-інфекцій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконували протягом 2018 року на базі КРТ УДІР НМАПО імені П. Л. Шупика.

Проводили дослідження у чотири етапи.

На першому етапі був проведений ретроспективний аналіз амбулаторних карт 150 пацієнток репродуктивного віку з безплідністю, що вступили до Державної програми ДРТ. Усі жінки на момент подачі документів до Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України були обстежені на інфекційні агенти TORCH-комплексу.

На другому етапі – через 4–6 міс від моменту подачі документів у МОЗ та початку лікування із застосуванням ДРТ – жінкам було запропоновано провести скринінгове дослідження за допомогою тест-наборів для виявлення TORCH-інфекції.

На третьому етапі всі пацієнтки з позитивним результатом проходили серологічне обстеження на підтвердження наявності TORCH-інфекцій у незалежних лабораторіях.

На четвертому етапі було проаналізовано результати проведених програм ДРТ, а саме: оцінювали ключові показники, такі, як кількість клінічних вагітностей, кількість вагітностей, що перервалися, кількість народжених дітей.

Для проведення експрес-тестування застосовували тест-набори «TORCH-IgG-тест-МБА» та «TORCH-IgM-тест-МБА», що призначені для візуального (якісного) швидкого одночасного виявлення антитіл класу G та M людини до цитомегаловірусу (ЦМВ), Toxoplasma gondii, вірусу краснухи та ВПГ 1-го та 2-го типів у сироватці чи плазмі крові людини методом імунохроматографічного аналізу, виробництва ТОВ «Медбіоальянс».

Виявлення антитіл класу G та M людини ґрунтується на методі імунохроматографічного аналізу. Антитіла до кожного зі збудників захворювань виявляють за допомогою окремої імунохроматографічної смужки. Під час тестування зразок, що тестується, поглинається ділянкою зони для внесення зразка та мігрує по капілярам мембрани. Якщо зразок містить антитіла класу G до збудника інфекції (наприклад Toxoplasma gondii), антитіла класу G вступають у реакцію із забарвленим кон'югатом антитіл до IgG людини та утворюють комплекс з антигенами збудника інфекції (у даному випадку це агенти Toxoplasma gondii), які були заздалегідь нанесені на мембрану. Результатом такої реакції є поява кольорової лінії у тестовій зоні (Т). Наявність такої лінії на тестовій ділянці мембрани свідчить про позитивний результат, у той час як відсутність її – про негативний результат тесту.

Виявлення антитіл до ЦМВ, вірусу краснухи та ВПГ 1-го та 2-го типів відбувається за таким самим методом.

Червона лінія, яка буде завжди з'являтися на контрольній ділянці (С), є контролем виконання процедури, тим самим засвідчуючи, що достатня кількість зразка була використана і заповнення капілярів відбулося у необхідному обсязі.

Усього в дослідження були включені 150 пацієнток репродуктивного віку з безплідністю, що вступили до Державної програми ДРТ. Даним пацієнткам було запропоновано пройти експрес-тестування на тест-наборах «TORCH-IgG-тест-МБА» та «TORCH-IgM-тест-МБА». З них 45 жінок відмовилися від проходження повторного обстеження на TORCH-інфекції. За результатами тестування жінки були рандомізовані на три групи.

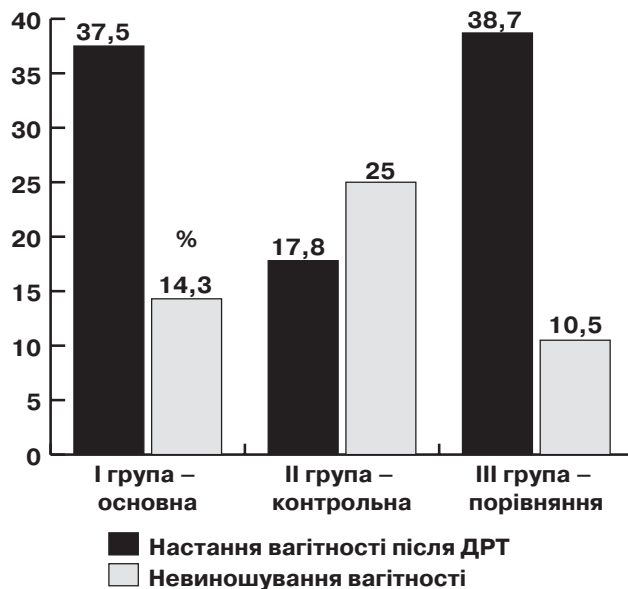
До I групи (основної) були включені 56 пацієнток репродуктивного віку з безплідністю, що вступили до Державної програми ДРТ, яким було проведено експрес-тестування тест-наборами «TORCH-IgG-тест-МБА» та «TORCH-IgM-тест-МБА» та отримано позитивний результат під час визначення антитіл класу M та G. У 51 пацієнтки виявлено позитивний результат під час визначення антитіл класу G до ЦМВ, токсоплазмозу, вірусу краснухи та герпесу 1-го та 2-го типів та у 5 пацієнток отримано позитивний результат під час визначення антитіл класу M до ЦМВ, токсоплазмозу, вірусу краснухи та герпесу 1-го та 2-го типів.

До II групи (контрольної) були включені 45 пацієнток репродуктивного віку з безплідністю, що вступили до Державної програми ДРТ і які відмовилися від проведення експрес-тестування та повторного клініко-лабораторного обстеження.

До III групи (порівняння) були включені 49 пацієнток репродуктивного віку з безплідністю, що вступили до Державної програми ДРТ, яким було проведено експрес-тестування тест-наборами «TORCH-IgG-тест-МБА» та «TORCH-IgM-тест-МБА» та отримано негативний результат під час визначення антитіл класу M та G.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На третьому етапі всі 56 пацієнток основної групи з позитивним результатом проходили серологічне обстеження на підтвердження наявності TORCH-інфекцій у незалеж-



Характеристика вагітностей у досліджуваних групах

них лабораторіях. З 56 жінок у 55 обстежених було підтверджено отриманий результат наявності інфекційного агента TORCH-комплексу, виявленого під час експрес-тестування тест-наборами «TORCH-IgG-тест-МБА» та «TORCH-IgM-тест-МБА».

Усім жінкам після підтвердження інфікування було проведено протівірусне лікування у рамках прегравідарної підготовки.

На четвертому етапі було проаналізовано результати проведених програм ДРТ, а саме – оцінювали ключові показники, такі, як кількість клінічних вагітностей та кількість вагітностей, що перервалися (малюнок).

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що найменший відсоток настання вагітності був у II групі пацієнток репродуктивного віку з безплідністю, які відмовилися від повторного скринінгового обстеження на TORCH-інфекції, – 17,8% (8 клінічних вагітностей).

Порівняно високі показники настання вагітності після застосування ДРТ були у I групі жінок, у яких отримано позитивний результат під час обстеження та які пройшли лікування, – 37,5% (21 клінічна вагітність) та у III групі жінок, у яких отримано негативний результат, – 32,7% (19 клінічних вагітностей).

У подальшому, спостерігаючи за перебігом вагітності у жінок I та III груп, відзначено відсутність таких загрозливих ультразвукових діагностичних критеріїв, як:

- наявність передчасного старіння, кальцинатів, гіперплазії плаценти;
- опалесцювальні навколоплідні води;
- багатоводдя/маловоддя;
- затримка розвитку плода.

Оскільки найвищий показник стосовно невиношування вагітності у даному дослідженні спостерігався у II групі – 25%, можна стверджувати, що для попередження можливих негативних результатів щодо настання вагітності після застосування ДРТ необхідно проводити якісну та своєчасну діагностику на TORCH-інфекції. Результати за тест-системами, які були використані у даному дослідженні, у 99% підтвердились серологічним аналізом під час лабораторного дослідження, що свідчить про достовірність отриманих результатів. А також даний метод діагностики зручний, швидкий та доступний у використанні і економічно виправданий.

ВИСНОВКИ

За час між повним діагностичним обстеженням сімейної пари, підготовкою до вступу у програму ДРТ, розглядом документів у МОЗ та початком стимуляції – клініко-лабораторні обстеження не є актуальними. Пацієнтка може інфікуватися TORCH-інфекціями. Ачасна діагностика значно підвищить результативність програм ДРТ.

Отже, підсумовуючи отримані у ході даного дослідження результати, слід підкреслити необхідність та зручність застосування тест-наборів «TORCH-IgG-тест-МБА» та «TORCH-IgM-тест-МБА» для візуального (якісного) швидкого одночасного виявлення антитіл класу G та M до ЦМВ, Toxoplasma gondii, вірусу краснухи та ВПГ 1-го та 2-го типів у сироватці та плазмі крові людини методом імунохроматографічного аналізу, особливо перед проведенням програми ДРТ для лікування безплідності.

Роль діагностики TORCH-інфекцій перед проведенням програм вспомогательных репродуктивных технологий

В.В. Каминский, М.Н. Шалько, И.В. Малышева, В.В. Чайка, О.А. Сорокина

В статье проанализирована необходимость обследования украинцев репродуктивного возраста на TORCH-инфекции с помощью тест-наборов «TORCH-IgG-тест-МБА» и «TORCH-IgM-тест-МБА» для экспресс-диагностики. Данное исследование было проведено с целью введения предложенного алгоритма обследования, который позволит увеличить частоту позитивных результатов после проведения программ ВРТ и снизить частоту перинатальных и акушерских осложнений у данного контингента женщин, а также обеспечит быстрый и экономичный способ диагностики TORCH-инфекций.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, TORCH-инфекции, тест-наборы.

Після вивчення отриманих результатів дослідження можна зробити висновки щодо доцільності застосування скринінгового дослідження за допомогою тест-наборів для виявлення TORCH-інфекцій.

Завдяки широкому впровадженню у практику даного методу діагностики можна збільшити відсоток позитивних спроб у програмах ДРТ та попередити виникнення можливих пренатальних втрат та акушерських ускладнень.

Експрес-тестування тест-наборами «TORCH-IgG-тест-МБА» та «TORCH-IgM-тест-МБА» під час дослідження довело свою доцільність не лише як клінічно важливий діагностично швидкий тест, що якісно оцінює виявлення антитіл TORCH-комплексу, але й характеризує зазначені тест-набори як доступні та економічно виправдані вітчизняні вироби медичного призначення.

The importance of diagnosis of TORCH-infections before using assisted reproductive technologies programs

V.V. Kaminsky, M.N. Shalko, I.V. Malysheva, V.V. Chayka, O.O. Sorokina

The necessity of examining the Ukrainians of reproductive age on TORCH infection by using TORCH-IgG-test-MBA and TORCH-IgM-test-MBA test-kits has been analysed in this article. The study has been conducted to introduce an examination algorithm, which is supposed to increase the frequency of achieving positive results after using ART and reduce the frequency of perinatal and obstetric complications, as well as provide a quick and cost-effective method of infections diagnosis.

Key words: infertility, assisted reproductive technologies, TORCH infections, test-kits.

Сведения об авторах

Каминский Вячеслав Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии УГИР Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-87-54

Шалько Мирослава Назаровна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии УГИР Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-87-54

Малышева Ирина Владимировна – Клиника репродуктивных технологий УГИР Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-87-61

Чайка Владимир Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии УГИР Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-87-61

Сорокина Оксана Александровна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии УГИР Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-87-61

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Бідованець О.Ю. Особливості перебігу TORCH-інфекцій у жінок репродуктивного віку / О.Ю. Бідованець. – 2014. – С. 90–92.
- Вдовиченко Ю.П. Невынашивание беременности у женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием в анамнезе / Ю.П. Вдовиченко, И.И. Чермак // Здоровье женщины. – 2011. – № 2. – С. 250–251.
- Вовк І.Б. Загроза переривання вагітності в ранні терміни: погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування (Огляд літератури) / І.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, О.В. Трохимович // Здоровье женщины. – 2012. – № 5(71). – С. 50–51.
- Говоруха І.Т. Влияние нарушений эубиоза влагалища, урогенитальных и TORCH-инфекций на течение беременности и родов у пациенток с излеченным бесплодием в анамнезе / И.Т. Говоруха // Медико-социальные проблемы семьи. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 3–10.
- Діагностика женского бесплодия. Мнение практического комитета Американского общества репродуктивной медицины (AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, ASRM) // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 3. – С. 45–51.
- Дубіна В.Г. Фактори ризику невиношування вагітності при лікуванні безпліддя методами допоміжних репродуктивних технологій / В.Г. Дубіна, К.П. Головатюк, І.Л. Захарченко [та ін.] // Здоровье женщины. – 2014. – № 10. – С. 188–192.
- Каминський В.В. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних на тлі генітального герпесу та цитомегаловірусної інфекції після використання допоміжних репродуктивних технологій / В.В. Каминський, І.М. Шипко // Здоровье женщины. – 2013. – № 1 (77). – С. 72–73.
- Капустін Е.В. Місце та роль допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у лікуванні непліддя та збереженні фертильності / Е.В. Капустін, Г.Й. Геревич // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2016. – Т. 2. – С. 30–31.
- Литвин Н.В. Оцінка причин ранніх втрат вагітності у жінок із безпліддям, включених у програму допоміжних репродуктивних технологій / Н.В. Литвин, Н.І. Генік // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2017. – № 1. – С. 84–89.
- Сегедій Л.І. Сучасний стан проблеми безпліддя та невиношування вагітності: перспективи поліпшення ситуації за умов запліднення in vitro / Л.І. Сегедій // Здоровье женщины. – 2014. – № 8. – С. 159–163.
- Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – 2010. – С. 536.
- Kovacs P. Fertility preservation in reproductive age women with cancer / P. Kovacs // J. Obstet. Gynaecol. India. Epub. – 2014, Dec. – Vol. 64 (6). – P. 381–7.
- Pasquini L. Prevalence of a positive TORCH and parvovirus B19 screening in pregnancies complicated by polyhydramnios / L. Pasquini, V. Seravalli // Prenatal diagnosis. – 2016.

Статья поступила в редакцию 07.06.2018

Аэробный вагинит: терминологические новости и выбор эмпирической терапии

И.В. Кузнецова¹, Е.В. Ших²

¹Институт профессионального образования

²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

Медицинские аспекты здоровья женщины № 5 (110), 2017.

Источник – Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак, 2016, №4 (33). Печатается с сокращениями.

Вульвовагинальная инфекция, сопровождаемая патологическими выделениями из половых путей и жалобами на чувство дискомфорта, – наиболее частый повод для обращения к гинекологу женщин всех возрастных категорий (и тема публикаций, не теряющая актуальности). Принимая решение о тактике лечения, клиницист помнит, что один из главных принципов рациональной антимикробной терапии – использование препаратов, обладающих таргетным воздействием на возбудителей. Однако на практике определение конкретных патогенов означает необходимость повторных визитов к врачу, потерю времени, а иногда (если пациентка не испытывает значительных неудобств) и вовсе отказ от лечения. Именно поэтому так распространена эмпирическая терапия, основанная на субъективной трактовке симптомов и предположениях о чувствительности микробных агентов.

Вместе с тем реальность часто бывает совсем не такой, какой кажется на первый взгляд даже самому опытному специалисту: вместо вагиноза – неспецифическое воспаление влагалища, симптомы кандидоза маскируют микст-инфекцию, а аэробный вагинит обусловлен смешанной аэробно-анаэробной микрофлорой.

Известно, что среди вульвовагинальных инфекций преобладают бактериальный вагиноз (40–50%), кандидозный вульвовагинит (17–39%) и трихомонадный вагинит (15–20%). Однако воспалительные изменения влагалища и вульвы вызывают не только трихомонады и дрожжеподобные грибы рода *Candida*, но и ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов.

При определенных условиях снижение численности лактобактерий и повышение pH вагинального секрета приводят к росту аэробной микрофлоры, а не анаэробной, как при бактериальном вагинозе. Наиболее частые представители аэробных вагинальных микроорганизмов – грамположительные *Streptococcus spp.* (58,7–86,4%), *Enterococcus spp.* (78,3%), *Staphylococcus aureus* (41,7%) и коагулазонегативные стафилококки (37,4%); из числа грамотрицательных преобладает *Escherichia coli* (23%). Ассоциированное с ними воспалительное заболевание влагалища носит название аэробного вагинита.

В русскоязычной литературе для обозначения инфекционного воспаления влагалища, обусловленного действием условно-патогенных микробов, применяют термин «неспецифический вагинит».

Хотя при этом выявляют не только аэробную, но и анаэробную микрофлору, диагнозы «аэробный вагинит» и «неспецифический вагинит» считают эквивалентными. Следует понимать, что основа для идентификации того или иного патологического состояния влагалища – наличие или отсутствие воспаления, а характер дисбиотических изменений принимают во внимание только во вторую очередь. Соответственно при наличии воспаления в присутствии как чисто аэробной, так и смешанной аэробно-анаэробной микрофлоры все равно уместен диагноз аэробного или неспецифического вагинита, а при отсутствии воспаления – бактериального вагиноза.

Причины разного воспалительного ответа слизистой оболочки влагалища на аномальную микрофлору – предмет для отдельного изучения, точный ответ на этот вопрос пока не найден. Есть основания полагать, что сценарий, по которому разовьются патологические изменения, зависит от того, кто из условных патогенов первым успеет биохимически «пометить территорию».

Известно, что даже при минимальных отклонениях от нормального состава вагинальной микробиоты возникают изменения уровней цитокинов.

Эпителиальные клетки влагалища экспрессируют рецепторы (toll-like, TLR; MD-2; главного комплекса гистосовместимости, МНС), инициирующие клеточные иммунные реакции. При распознавании патогенов рецепторами в норме происходит активация иммунных клеток, которые начинают продуцировать множество различных цитокинов и хемокинов, замедляющих или останавливающих репликацию микробов (запускается «цитокиновый каскад»: выработка одного цитокина стимулирует продукцию клеткой-мишенью другого цитокина).

Именно так и выглядит воспалительный ответ при аэробном вагините – в отличие от бактериального вагиноза (уровень интерлейкинов [ИЛ] 6 и 8 в первом случае значительно выше). По всей видимости, причиной различий может быть способность анаэробов (преобладающих при бактериальном вагинозе) к продукции короткоцепочечных жирных кислот, ингибирующих выработку провоспалительных цитокинов, что влияет на миграцию иммунных клеток и фагоцитоз, индуцирует апоптоз нейтрофилов.

Если анатомия наружных половых органов сохранена и доступ воздуха к слизистой оболочке половых органов минимален (как и должно быть в репродуктивный период), при дисбиозе чаще формируется бактериальный вагиноз, поскольку пресловутые короткоцепочечные жирные кислоты, помимо наличия специфического неприятного запаха, прерывают формирование иммунновоспалительной реакции. Однако так бывает далеко не всегда.

Врачи нередко акцентируют внимание на трех наиболее часто встречающихся состояниях: бактериальном вагинозе, вульвовагинальном кандидозе и трихомонадном вагините, – воспринимаемые при этом неспецифический вагинит как редкое заболевание.

Это несправедливое и опасное пренебрежение – аэробный вагинит диагностируют у 4,3–10,5% небеременных пациенток репродуктивного возраста, у 13,1% беременных и у 23,7% женщин с патологическими вагинальными выделениями. Ему подвержены пациентки всех возрастных групп – от препубертата до постменопаузы, а пик заболеваемости приходится на возраст от 21 до 30 лет. У девочек в препубертате и у женщин в постменопаузе именно атрофический вагинит с частым присоединением аэробной инфекции занимает первое место в структуре инфекционных болезней влагалища.

Не представляя, на первый взгляд, серьезной угрозы здоровью, аэробный вагинит не только снижает качество жизни

(иногда значительно, например при тяжелом десквамирующем воспалении), но и отягощает репродуктивный прогноз, а также повышает риск гинекологических заболеваний. Ему часто сопутствует цервицит, а по сравнению с нормальным состоянием влагалища, бактериальным вагинозом, кандидозом или трихомонозом при рецидивирующей аэробной инфекции достоверно повышена частота тяжелых интраэпителиальных поражений шейки матки. При десквамирующих вагинитах растет риск заражения ВИЧ и урогенитальными инфекциями.

У женщин репродуктивного возраста возможно последующее инфицирование эндометрия и формирование хронического эндометрита, более чем в 70% случаев обусловленного патогенами смешанного состава. Те или иные нарушения влагалищной микробиоты, в т.ч. и аэробный дисбиоз, ухудшают результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Особого внимания заслуживает неспецифический вагинит в связи с риском акушерских осложнений. Так, наличие в I триместре беременности вагинального воспаления, обусловленного аэробной микрофлорой, повышает риск преждевременных родов и неблагоприятных перинатальных исходов. В этом случае причины более высокой вероятности преждевременных родов, по-видимому, аналогичны таковым при бактериальном вагинозе и отчасти объяснимы высоким уровнем сиалидазной (нейраминидазной) активности клеток, характерной как для вагиноза, так и для аэробного вагинита. Кроме того, в вагинальном отделяемом у родильниц с септическими послеродовыми осложнениями определяют различные ассоциации грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Аэробный вагинит может быть диагностирован как изолированно, так и в сочетании с вульвовагинальным кандидозом (в 38,1% наблюдений), анаэробной микрофлорой (в 36,9%) или трихомонадным вагинитом (в 25%).

У 15–40% пациенток с вульвовагинальным кандидозом определяют бактериальную суперинфекцию (хотя, как правило, в клинической картине преобладают симптомы именно кандидоза). Для таких ситуаций характерно более упорное, рецидивирующее течение: у 20–34% женщин при хроническом рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе биопленки, образованные грибами рода *Candida*, содержат *S. agalactiae* или *Gardnerella vaginalis*.

Повышенную частоту микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста определяет гормонально обусловленная чувствительность к *Candida spp.* Это создает дополнительные проблемы в акушерской практике, так как и бактериальный вагиноз, и вульвовагинальный кандидоз вносят свой негативный вклад в осложненное течение беременности, повышая риск преждевременных родов, плацентитов, хориоамнионитов, ante- и интранатального инфицирования плода. Учитывая, что вульвовагиниты часто вызываются ассоциациями разных микробов, для терапии необходимо применять комбинированные лекарственные средства, компоненты которых активны в отношении всех причинных агентов.

Выявление нескольких потенциальных возбудителей вагинита создает сложности не только в терапии, но и в диагностике. Из-за мнения, что это не самое распространенное состояние, диагноз аэробного вагинита устанавливают далеко не так часто, как следовало бы. Нацеленность врачей на бактериальный вагиноз нередко способствует неверным обозначениям аэробного вагинита как «бактериального вагиноза с воспалительной реакцией» (что выглядит, по меньшей мере, странно) или промежуточного состояния влагалищного биотопа, согласно критериям Ньюджента. Конечно, есть и объективные трудности диагностики, однако их вполне можно преодолеть, если не считать аэробный вагинит экзотикой.

Неспецифический вагинит диагностируют на основании микроскопии влагалищного отделяемого при наличии следующих признаков:

- вагинальный эпителий представлен поверхностными и промежуточными клетками, могут быть обнаружены парабазальные клетки;
- присутствует лейкоцитарная реакция разной степени выраженности (>10 лейкоцитов в поле зрения);
- общее количество микроорганизмов умеренное;
- лактобациллы отсутствуют или их количество резко снижено;
- преобладают морфотипы условно-патогенной микрофлоры – кокиформные палочки или грамположительные кокки.

Микроскопию влагалищного мазка можно считать основным методом диагностики аэробного вагинита. Культуральный метод применяют редко, главным образом с исследовательской целью или для подтверждения либо исключения кандидоза. Кроме того, можно установить наличие аэробного дисбиоза с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (при лейкоцитарной реакции это состояние трактуют как аэробный вагинит).

В рутинной клинической практике для диагностики вагинального дисбиоза и оценки необходимости лечебных вмешательств наиболее целесообразно измерять pH влагалищной среды. Тест, первоначально предложенный для диагностики бактериального вагиноза, имеет не меньшую ценность в выявлении аэробного вагинита: уровень pH превышает 4,5 у 87,5% больных с этим диагнозом.

Так, в одном из исследований у беременных с вагинальным pH 4,4–4,7 бактериальный вагиноз был подтвержден у 27% пациенток, а аэробный вагинит – у 11%, а при pH >4,7 соответствующие диагнозы были установлены у 39 и 25% женщин. Такие результаты подтверждают необходимость поиска у пациенток с повышенным pH как бактериального вагиноза, так и аэробного вагинита – этот критерий не может быть использован для дифференциальной диагностики указанных состояний.

Терапия аэробного вагинита предполагает назначение антибиотиков широкого спектра действия, к которым чувствительны потенциальные возбудители. Антисептические средства также приносят облегчение, однако не позволяют добиться долговременной элиминации патогенной микрофлоры.

Тяжелый вульвовагинит с глубоким поражением кожи вульвы, вызванный стрептококками группы В или метициллинрезистентными штаммами *S. aureus*, может потребовать системной терапии амоксициллином с клавулановой кислотой или моксифлоксацином.

В целом же при лечении локального воспаления, доступного для местной терапии, не следует назначать препараты системного действия, а лучше применять топические средства, например комплексный препарат для местной терапии Полижинакс. В его состав входят полимиксин В сульфат, неомицин сульфат и нистатин, благодаря чему препарат подходит для элиминации большинства микроорганизмов, вызывающих аэробный вагинит, кандидозный вульвовагинит и смешанные инфекции.

При любом варианте терапии необходимо предусмотреть сохранение популяции микроорганизмов, которые обеспечивают вагинальный нормоценоз, – *Lactobacillus spp.*, составляющих около 95% микробного сообщества у здоровых женщин фертильного возраста. Биопленка, формируемая лактобактериями (*L. crispatus*, *L. iners*, *L. johnsonii*, *L. acidophilus*, *L. acidophilus sensu stricto*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. salivarius*, *L. gasseri*, *L. amylovorus*, *L. gallinarum* и др.), обеспечивает защиту от инфекций: в результате синтеза молочной, уксусной и пироглутаминовой кислот pH влагалищного секрета снижается до 3,7–4,5, что неблагоприятно для роста патогенной микрофлоры.

Лактобактерии продуцируют пероксид водорода, известный своими биоцидными свойствами, короткоцепочечные жирные кислоты, короткие пептиды и белки, аналогичные бактериоцинам (трансферрин, опсонины, лизоцим, лизин). Эти молекулы, связываясь с поверхностными рецепторами чувствительных бактерий, обеспечивают их лизис и гибель, стимулируют иммуногенез и индуцируют иммунный ответ.

Кроме того, *Lactobacillus* препятствуют адгезии любых патогенов к эпителию влагалища, конкурируют с ними за вагинальные рецепторы и питательные вещества, модифицируют токсины и рецепторы токсинов. Отметим, что лактобактерии сохраняют высокую резистентность к полимиксину В и неомидину. В отличие от местных препаратов, содержащих глюкокортикоиды, Полижинакс не оказывает иммуносупрессивного действия на местный иммунитет, и на фоне его применения происходит быстрое восстановление лактофлоры и функциональной активности вагинального эпителия.

Еще один клинически значимый аспект – необходимость быстрого облегчения симптомов заболевания. Полижинакс благодаря оптимальной комбинации активных и вспомогательных веществ оказывает выраженное противовоспалительное действие и способствует уменьшению симптомов вагинита с первых дней лечения. Например, диметикон из-за своей гомогенной жидкой консистенции обеспечивает быстрое и равномерное распределение содержимого капсулы по слизистой оболочке влагалища и улучшает взаимодействие активных компонентов с воспаленной слизистой оболочкой. Активные компоненты масла сои (витамины-антиоксиданты А и Е, соевый лецитин, аминокислоты, фосфолипиды) активируют репаративные процессы в слизистой оболочке влагалища и способствуют восстановлению ее функциональной активности. В совокупности диметикон и масло сои быстро облегчают дискомфорт и умеренные болевые ощущения, свойственные аэробному вагиниту.

При местном лечении антибиотиками купирование симптомов вагинита в большинстве случаев происходит за 2–3 дня, а эрадикация возбудителей – за 4–7 дней. Тем не менее при аэробном вагините, тяжелом кандидозном вагините и микст-инфекции длительность курса следует увеличить до 10–14 дней. Так, в одном из недавних исследований (Bonbot J.-M. et al., 2014) была продемонстрирована высокая эффективность 12-дневного курса терапии Полижинаксом (в 97,8% наблюдений по мнению исследователей, и в 95,7% – по мне-

нию пациенток). В случаях аэробного дисбиоза без клинико-лабораторных симптомов воспаления с целью подготовки к внутриматочным вмешательствам и гинекологическим операциям, к беременности и родам рекомендовано назначить 6-дневный профилактический курс.

Азолы (клотримазол) признаны средствами второй линии для местного лечения кандидоза при беременности (как по показателям безопасности, так и в связи со снижением чувствительности микроорганизмов). Устойчивость к азоловым антимикотикам растет довольно медленно, поэтому им принадлежит звание средств первого выбора при вульвовагинальном кандидозе, обусловленном *C. albicans*, у небеременных (штаммы *C. krusei* всегда резистентны к азолам, а *C. glabrata* отличает дозозависимая чувствительность или полная резистентность). Между тем биопленки, содержащие *C. non-albicans*, часто создают условия для сохранения грибковой инфекции и ее рецидивов и с трудом поддаются терапии. Учитывая, что по некоторым данным за последние 20 лет этиологическая значимость *C. non-albicans* возросла в 2–4,5 раза (с 8 до 35%), имеет смысл комбинировать лечение азолами с местным назначением полиеновых антимикотиков.

Спектр действия нистатина включает не только *C. albicans*, но и *C. non-albicans*-популяции. При выявлении *C. non-albicans* рекомендуемая суточная доза нистатина составляет 100 000 ЕД, а длительность применения может быть увеличена до 21 дня в случаях рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (частота эпизодов не менее четырех в течение года). Повышенная распространенность вульвовагинального кандидоза, вызванного *C. non-albicans*, у беременных (во время гестации *C. albicans* выявляют в 52,2% наблюдений) – еще один аргумент в пользу назначения им полиеновых антимикотиков.

Итак, неспецифический вагинит – не редкость, а его возбудителями могут быть ассоциации различных аэробных и анаэробных микроорганизмов, а также грибов рода *Candida*. Для лечения предпочтительны местные средства с антибиотиками широкого спектра действия, активные в отношении патогенетически значимых возбудителей, но не оказывающие негативного влияния на лактобактерии влагалища.

Комплексная терапия хорошо известна практикующим врачам, становясь стартовым препаратом не только для эмпирической, но и для этиотропной терапии вагинитов, вызванных чувствительной микрофлорой.

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 вагітиту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

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

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортom, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за вагітністю, що зазнала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 днів, профілактичний курс – 6 днів. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Індивідуалізована тактика лікування хворих на саркому матки з урахуванням молекулярно-біологічних особливостей пухлини

В.С. Сухін

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків

Мета дослідження: аналіз ефективності індивідуалізованої антибластомної терапії з урахуванням експресії біологічних маркерів.

Матеріали та методи. Підгрунтям для даного дослідження слугували власні клінічні спостереження у ДУ «ІМР НАМН України» з 1993 до 2018 р. за 116 пацієнтками із саркомою матки I–II ($T_{1-2}N_xM_0$) стадії, які були розподілені на дві групи: 1-а група – 48 пацієнток, що проходили лікування у 1993–2009 р., 2-а група – 68 хворих, що почали лікування у 2010–2018 рр. Ефективність лікування пацієнток 1-ї групи простежено ретроспективно. Програму антибластомної терапії хворих 2-ї групи визначали з урахуванням рівнів злоякісності пухлин за даними імуногістохімічного дослідження – коекспресія маркерів естрогенових та прогестеронових рецепторів, Vcl-2, p53, MMP-9. Ефективність лікування пацієнток 2-ї групи простежено у режимі постійного спостереження.

Результати. Розподіл за стадіями у 1-й групі відбувся наступним чином: I стадія – 31 пацієнтка (64,6%), II стадія – 17 хворих (35,4%); у 20 (41,7%) з них виявлено рецидиви. У 2-й групі: I стадія – 60 пацієнток (88,2%), II стадія – 8 хворих (11,8%); у 16 (23,5%) з них – пролонгація процесу. Рецидивування пухлин виникає у перші 2 роки у 85,0 і 81,2% випадків відповідно до груп хворих на саркому матки. Показники 3- та 5-річної виживаності хворих при I стадії у 1-й групі становили 71,0 і 67,7% відповідно проти 80,0 і 78,3% у 2-й групі, тобто частота рецидивування вірогідно знижувалася в 1,8 разу – з 41,7 до 23,5%: при I стадії – в 1,5 разу (з 32,3 до 21,7%), а при II стадії – в 1,6 разу (з 58,8 до 37,5%).

Заключення. Індивідуалізований підхід до програми антибластомного лікування пацієнток із саркомою матки I–II стадії з урахуванням рівнів злоякісності пухлин за даними імуногістохімічного дослідження сприяв вірогідному зниженню частоти рецидивування пухлини, тобто антибластомна терапія повинна призначатися згідно з молекулярним профілем саркоми матки. Це сприятиме збільшенню безрецидивного періоду та покращанню життя хворих.
Ключові слова: саркома матки, антибластомна терапія, імуногістохімічне дослідження, рецидив захворювання, виживаність хворих.

Саркома матки є рідкісною патологією і становить тільки 3,0% від усіх злоякісних новоутворень матки. До поняття «саркома матки» входять різні гістологічні типи: лейоміосаркома, стромальна саркома ендометрія та невелика частина некласифікованих високозлоякісних пухлин з саркоматозними елементами [5].

Ці пухлини відрізняються непередбачуваною поведінкою: їхній розвиток варіюється від високоагресивного і до майже торпідного; найбільш агресивні пухлини метастазують та призводять до смерті хворих протягом 18–24 міс; як не парадоксально, пухлини у наступній підгрупі відрізняються повільним розвитком, та рецидив може виникнути через 10–15 років.

Єдиним (основним) методом лікування даної патології все ще залишається оперативний – тотальна гістеректомія [8].

Ризик системного рецидиву при повній резекції саркоми матки є високим. Саркоми матки метастазують гематогенним шляхом у ранній термін, у першу чергу в легені. Проте зважаючи на різну чутливість до хіміопрепаратів важливо лікувати ці пухлини по-різному. Результати післяопераційного опромінення були оцінені у декількох ретроспективних дослідженнях, рівень виникнення 5-річного місцевого рецидиву знизився з 16,0% до 2,0% у разі застосування опромінення, але загальна виживаність хворих не збільшилась [1].

На сьогодні переконливі дані на користь застосування будь-якої ад'ювантної терапії, у тому числі опромінення таза, у літературі відсутні.

Саркоми матки, як і багато інших пухлин, є гетерогенними. Відмінності у перебігу захворювання зумовлені біологічними особливостями пухлини, тому пріоритетним питанням сучасної онкології є ідентифікація таких відхилень під час проведення молекулярно-генетичних досліджень [7].

Визначення маркерів, здатних прогнозувати перебіг захворювання, може дозволити обрати оптимальну лікувальну тактику та передбачити її ефективність. Однак при саркоматозі матки ці порушення є маловивченими [3].

Вивчення рівнів злоякісності сарком матки за даними експресії прогностичних біомаркерів для індивідуалізації антибластомної терапії сприяло розробленню способу прогнозування виникнення рецидивів з обґрунтуванням тактики лікування (патент на корисну модель № 111936 від 25.11.2016 р.).

Мета дослідження: аналіз ефективності індивідуалізованої антибластомної терапії з урахуванням експресії біологічних маркерів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Підгрунтям для даного дослідження слугували власні клінічні спостереження у ДУ «ІМР НАМН України» з 1993 до 2018 р. за 116 пацієнтками із саркомою матки I–II ($T_{1-2}N_xM_0$) стадії. В усіх випадках морфологічний діагноз та остаточну стадію захворювання визначали після хірургічного втручання в обсязі екстирпації матки з придатками. Деякі хворі також отримували променевию терапію та хіміотерапію за стандартними протоколами [5].

Усі пацієнтки були розподілені на дві групи.

До 1-ї групи увійшли 48 хворих на саркому матки I–II стадії, які почали лікування у період з 1993 до 2009 р. включно. Ефективність лікування простежено у всіх пацієнток 1-ї групи ретроспективно.

За результатами аналізу клінічного матеріалу встановлено, що вік хворих на саркому матки 1-ї групи коливався у діапазоні від 28 до 71 року, медіана становила 49,5 року, середній вік – $49,6 \pm 1,4$ року. Основна кількість пацієнток була у середньому і літньому віці – від 50 до 71 року. Згідно з МКХ-10, I періоду зрілого віку (35–44 роки) відповідали

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих на саркому матки I–II стадії, які проходили лікування у 1993–2018 рр.

Показник	1-а група, n=48		2-а група, n=68	
	I стадія, n=31	II стадія, n=17	I стадія, n=60	II стадія, n=8
<i>Вік, роки</i>				
Середній	49,1±1,8	50,2±2,4	54,5±1,5	50,1±2,5
> 50 років	57,5±1,5 (14 пацієток)	57,2±1,8 (10 пацієток)	61,1±1,3 (38 пацієток)	54,4±2,1 (5 пацієток)
<i>Гістологічна структура, n (%)</i>				
ЛМС	24 (77,4)	7 (41,2)	40 (66,7)	3 (37,5)
ЕСС	6 (19,4)	8 (47,1)	15 (25,0)	2 (25,0)
НСМ	1 (3,2)	2 (11,7)	5 (8,3)	3 (37,5)
<i>Лікування, n (%)</i>				
Операція	3 (9,6)	–	12 (20,0)	–
Операція + ПТ	2 (6,5)	1 (5,9)	12 (20,0)	3 (37,5)
Операція + ХТ	2 (6,5)	–	4 (6,7)	1 (12,5)
Операція + ПТ + ХТ	24 (77,4)	16 (94,1)	28 (46,7)	4 (50,0)
Операція + ГТ	–	–	2 (3,3)	–
Операція + ГТ + ПТ	–	–	2 (3,3)	–

Примітки: ЛМС – лейоміосаркома; ЕСС – ендометріальна стромальна саркома; НСМ – недиференційована саркома матки; ПТ – променева терапія; ХТ – хіміотерапія; ГТ – гормонотерапія.

Таблиця 2

Частота і терміни появи рецидивів залежно від стадії захворювання у пацієток з I–II стадією, які проходили лікування у період з 1993 до 2009 р.

Ступінь поширеності пухлинного процесу (TNM)	Загальна кількість хворих, n=48	Кількість хворих з рецидивами, n=20		Термін появи рецидиву захворювання							
				n	%	До 6 міс	6–12 міс	13–24 міс	25–36 міс	37–48 міс	49–60 міс
						Кількість хворих з рецидивом, абс. число (%)					
T _{1b} N _x M ₀	31	10	32,3	1 (10,0)	3 (30,0)	3 (30,0)	2 (20,0)	–	1 (10,0)		
T ₂ N _x M ₀	17	10	58,8	4 (40,0)	2 (20,0)	4 (40,0)	–	–	–		
Усього	48	20	41,7	5 (25,0)	5 (25,0)	7 (35,0)	2 (10,0)	–	1 (5,0)		

Таблиця 3

Термін до появи рецидиву захворювання у пацієток із саркомою матки I–II стадії у 1-й групі

Кількість пацієток	Середнє значення	Медіана	Межа min-max	Стандартне відхилення	Стандартна помилка
20	14,55	12,00	4,00–51,00	11,63	2,60

Таблиця 4

Термін до появи рецидиву захворювання у 1-й групі залежно від стадії

Стадія	Кількість пацієток	Середнє значення	Медіана	Межа min-max	Стандартне відхилення	Стандартна помилка
I	10	20,10	19,00	4,00–51,00	13,86	4,38
II	10	9,00	7,50	4,00–16,00	5,01	1,58

9 пацієток (18,8%), II періоду зрілого віку (45–59 років) – 25 (52,0%), літнього та старечого віку (>60 років) – 9 (18,8%), віком молодше 35 років було 5 пацієток (10,4%).

До 2-ї групи увійшли 68 хворих на саркому матки, які почали лікування у період з 2010 до 2018 р. включно. Програму антибластотомної терапії цих хворих визначали з урахуванням рівнів злоякісності пухлин за даними імуногістохімічного дослідження – коекспресія маркерів естрогенових та прогестеронових рецепторів, Vcl-2, p53, MMR-9 [4, 6]. Ефективність лікування простежено у всіх пацієток 2-ї групи у режимі постійного спостереження.

Віковий розподіл хворих на саркому матки 2-ї групи виглядає наступним чином. Вік хворих коливався у діа-

пазоні від 21 до 76 років. Основна кількість пацієток була у середньому і літньому віці – від 50 до 74 років. Згідно з МКХ-10, I періоду зрілого віку (35–44 роки) відповідали 9 пацієток (13,2%), II періоду зрілого віку (45–59 років) – 36 (52,9%), літнього та старечого віку (>60 років) – 21 (30,9%), віком молодше 35 років були 2 пацієтки (2,9%). Середній вік становив 53,9±1,3 року. Медіана віку дорівнювала 52,0 року.

Клінічна характеристика хворих обох груп наведена у табл. 1.

Критеріями оцінювання ефективності проведеного лікування обрано показники безрецидивної виживаності хворих

Таблиця 5

Частота і терміни появи рецидивів залежно від стадії захворювання у пацієток 2-ї групи, які проходили лікування у період з 2010 до 2018 р.

Ступінь поширеності пухлинного процесу (TNM)	Загальна кількість хворих, n=68	Кількість хворих з рецидивами, n=16		Термін появи рецидиву захворювання						
		n	%	До 6 міс	6–12 міс	13–24 міс	25–36 міс	37–48 міс	49–60 міс	
	Кількість хворих з рецидивом, абс. число (%)									
T _{1b} N _x M ₀	60	13	21,7	2 (15,4)	5 (38,5)	3 (23,1)	2 (15,4)	1 (7,7)	–	
T ₂ N _x M ₀	8	3	37,5	2 (66,7)	1 (33,3)	–		–		
Усього	68	16	23,5	4 (25,0)	6 (37,5)	3 (18,7)	2 (12,5)	1 (6,3)	–	

Таблиця 6

Термін до появи рецидиву захворювання у хворих з I–II стадією у 2-й групі

Кількість пацієток	Середнє значення	Медіана	Межа min-max	Стандартне відхилення	Стандартна помилка
16	13,63	9,00	2,00–37,00	11,00	2,75

Таблиця 7

Термін до появи рецидиву захворювання у 2-й групі залежно від стадії

Стадія	Кількість пацієток	Середнє значення	Медіана	Межа min-max	Стандартне відхилення	Стандартна помилка
I	13	15,77	10,00	3,00–37,00	11,09	3,08
II	3	4,33	3,00	2,00–8,00	3,21	1,85

терміном до п'яти років, дані частоти виникнення рецидивів і метастазів пухлин.

Статистичне оброблення отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета програм STATISTICA 10.0 (для визначення вірогідності отриманих даних використовували точний метод Фішера, t-критерій Стьюдента, метод максимальної вірогідної оцінки для малої кількості спостережень).

Дослідження проведено під контролем Комітету з біоетики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Залежно від стадії захворювання пацієтки 1-ї групи розподілилися таким чином: I стадію встановлено у 31 пацієтки (64,6%), II стадію – у 17 (35,4%) хворих. Під час подальшого спостереження пацієток 1-ї групи від 4 до 60 міс у 20 з 48 (41,7%) хворих з I–II стадією виявлено маніфестацію за-

хворювання: у 5 пацієток (25,0%) – локорегіонарний рецидив пухлини, у 15 (75,0%) – віддалені метастази.

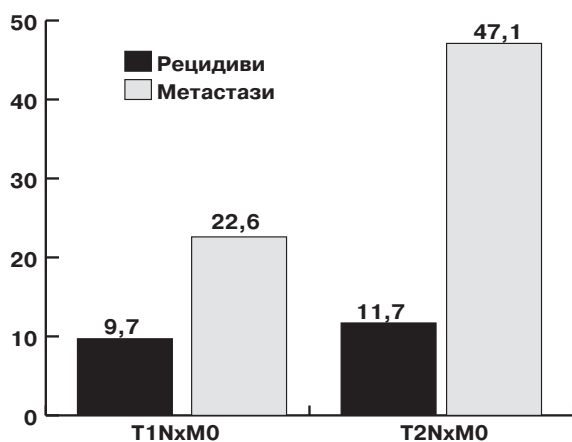
Пацієтки з маніфестацією процесу розподілилися таким чином (мал. 1):

– при I стадії захворювання рецидивування пухлини виявлено у 10 з 31 (32,3%) пацієтки: рецидиви зареєстровано у 3 (9,7%) хворих, а метастази – у 7 (22,6%) пацієток;

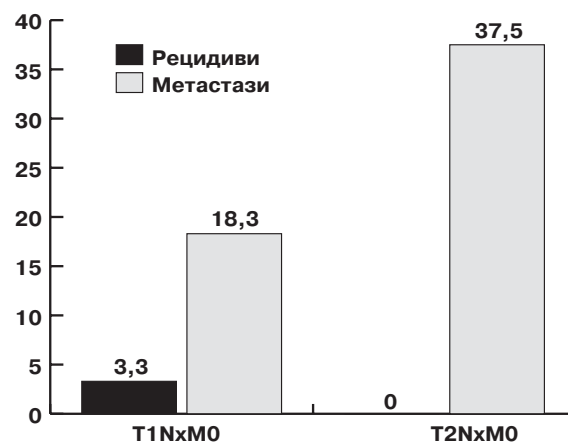
– при II стадії – рецидивування пухлини виявлено у 10 (58,8%) з 17 пацієток: метастази зафіксовано у 8 (47,1%) пацієток, рецидиви – у 2 (11,7%) хворих.

Локалізація метастазів спостерігалася у легенях в 1 пацієтки, ще в одній – у печінці, синхронне ураження спостерігалось у 6 хворих, у двох хворих відзначено місцеве рецидивування.

Як видно з мал. 1, частота локорегіонарного рецидивування не залежить від стадії процесу, а частота метастазування у 2,1 разу вище (p=0,083).



Мал. 1. Розподіл хворих на саркому матки 1-ї групи з маніфестацією захворювання залежно від стадії процесу, %



Мал. 2. Розподіл хворих на саркому матки 2-ї групи з маніфестацією захворювання залежно від стадії процесу, %

Частота і терміни появи прогресування захворювання залежно від стадії представлені у табл. 2.

Як бачимо з наведених у табл. 2 даних, при I стадії протягом першого року спостерігається 40,0% усіх рецидивів, протягом 2 років – 70,0%, при II стадії – 60,0 та 100,0% рецидивів відповідно, що корелює з даними літератури – у 70,0–80,0% пацієнток зафіксовано прогресування захворювання протягом перших 2 років [2]. Показник 5-річної безрецидивної виживаності при I стадії становить 67,7%, що відповідає даним літератури, де цей показник становить 50,0–70,0% [9].

Медіана часу до появи рецидивів у 20 хворих на саркому матки I–II стадії становила 12,0 міс при середньому значенні 14,6±2,6 міс, діапазон – 4,0–51,0 міс (табл. 3).

Аналізуючи термін до появи прогресування пухлини залежно від стадії захворювання, виявлено: при I стадії медіана терміну становила 19,0 міс, діапазон – 4,0–51,0 міс (табл. 4). При II стадії медіана становила 7,5 міс, діапазон – 4,0–16,0 міс.

Отже, зі збільшенням стадії захворювання термін до появи рецидиву зменшується приблизно у 2 рази.

Середня тривалість безрецидивного періоду у 28 пацієнток, що знаходяться у ремісії, становить 58,0±1,9 міс за медіани 60,0 міс.

У 2-й групі під час подальшого спостереження від 1 до 60 міс у 16 (23,5%) із 68 хворих на саркому матки I–II стадії виявлено маніфестацію захворювання: у 2 пацієнток (12,5%) – локорегіонарний рецидив пухлини, у 14 (87,5%) – віддалені метастази.

Пацієнтки з маніфестацією процесу розподілилися таким чином (мал. 2):

- при I стадії захворювання рецидивування пухлини виявлено у 13 (21,7%) з 60 пацієнток; з них відзначено локорегіонарний рецидив, метастази – в 11 (18,3%) пацієнток;

- при II стадії – рецидивування пухлини виявлено у 3 (37,5%) з 8 пацієнток за рахунок появи віддалених метастазів. Жодного локального рецидиву захворювання не виявлено.

З даних мал. 2 можна спостерігати, що частота локорегіонарного рецидивування та частота метастазування є ідентичними та не залежать від стадії процесу.

Локалізація метастазів спостерігалася у легенях у 5 пацієнток, у 2 – по очеревині, в 1 пацієнтки уражено клубову кістку, синхронне ураження спостерігалася у 6 хворих, у 2 хворих відзначено місцеве рецидивування.

Висловлюю слова подяки співробітникам Інституту медичної радіології, які брали участь у лікуванні вище зазначених хворих та проведенні наукових досліджень.

Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Індивідуалізована тактика лікування больних саркомой матки з урахуванням молекулярно- біологічних особливостей опухолі В.С. Сухин

Цель исследования: анализ эффективности индивидуализированной антибластомной терапии с учетом экспрессии биологических маркеров.

Материалы и методы. В основу данного исследования положены собственные клинические наблюдения в ГУ «ИМР НАМН Украины» с 1993 по 2018 г. за 116 пациентками с саркомой матки I–II (T₁–T₂, N₀, M₀) стадия, которые были разделены на две группы: 1-я группа – 48 пациенток, которые проходили лечение в 1993–2009 гг, 2-я группа – 68 больных, начавших лечение в 2010–2018 гг. Эффективность лечения пациенток 1-й группы прослежена ретроспективно. Программу антибластомной терапии больных 2-й группы определяли с учетом уровней злокачественности опухолей по данным иммуногистохимического исследования – коэкспрессия маркеров эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, Vcl-2, p53, MMR-9. Эффективность лечения пациенток 2-й группы прослежена в режиме постоянного наблюдения.

Результаты. Распределение по стадиям в 1-й группе происходило следующим образом: I стадия – 31 пациентка (64,6%), II стадия

Частота і терміни появи прогресування залежно від стадії представлені у табл. 5.

Резюмуючи дані табл. 5, при I стадії саркоми матки протягом першого року спостерігається 53,9% усіх рецидивів, протягом 2 років – 77,0%, при II стадії – 100,0% рецидивів виникають на першому році спостереження.

Медіана часу до появи рецидивування пухлини становила у 16 пацієнток з I–II стадією 9,0 міс за середнього значення 13,6±2,8 міс, діапазон – 2,0–37,0 міс (табл. 6).

Аналізуючи термін до появи прогресування пухлини залежно від стадії захворювання, виявлено: при I стадії медіана терміну становила 10,0 міс, діапазон – 3,0–37,0 міс. При II стадії медіана становила 3,0 міс, діапазон – 2,0–8,0 міс (табл. 7).

Середня тривалість безрецидивного періоду у 52 пацієнток з I–II стадією, що знаходяться у ремісії, становила (31,7±2,7) міс при медіані 29,5 міс.

Необхідно підкреслити, що раннє рецидивування пухлини (до 3,0 міс) зумовлено, швидше за все, наявністю «прихованих» метастазів, які проявляються за короткий час.

ВИСНОВКИ

Аналізуючи результати проведеного дослідження, слід зазначити, що індивідуалізований підхід до програми антибластомної терапії лікування пацієнток із саркомой матки I–II стадії з урахуванням рівнів злоякісності пухлин за даними імуногістохімічного дослідження сприяв вірогідному зниженню частоти рецидивування пухлини в 1,8 разу – з 41,7 до 23,5% (p = 0,038): при I стадії – в 1,5 разу (з 32,3 до 21,7%), а при II стадії – в 1,6 разу (з 58,8 до 37,5%).

Рецидивування пухлин виникає у перші 2 роки у 85,0 і 81,2% випадків відповідно до груп хворих на саркому матки.

Показники 3- та 5-річної виживаності хворих при I стадії у 1-й групі становили 71,0 і 67,7% відповідно проти 80,0 і 78,3% у 2-й групі.

Антибластомну терапію необхідно призначати згідно з молекулярним профілем саркоми матки, що сприяє збільшенню безрецидивного періоду та покращенню життя хворих.

Перспективи подальшого розвитку. Розроблення рекомендацій щодо використання експресії біологічних маркерів як додаткового прогностичного методу для індивідуалізації антибластомної терапії та покращання її ефективності.

– 17 больных (35,4%); у 20 (41,7%) из них выявлены рецидивы. Во 2-й группе: I стадия – 60 пациенток (88,2%), II стадия – 8 больных (11,8%); у 16 (23,5%) больных – пролонгация процесса. Рецидивирование опухолей возникает в первые 2 года в 85,0 и 81,2% случаев соответственно группам больных саркомой матки. Показатели 3- и 5-летней выживаемости больных при I стадии в 1-й группе составили 71,0 и 67,7% против 80,0 и 78,3% во 2-й группе, то есть частота рецидивирования достоверно снижалась в 1,8 раза – с 41,7 до 23,5%; при I стадии – в 1,5 раза (с 32,3 до 21,7%), а при II стадии – в 1,6 раза (с 58,8 до 37,5%).

Заключение. Индивидуализированный подход к программе антибластомного лечения пациенток с саркомой матки I–II стадии с учетом уровней злокачественности опухолей по данным иммуногистохимического исследования способствовал достоверному снижению частоты рецидивирования опухоли, то есть антибластомная терапия должна назначаться согласно молекулярному профилю саркомы матки. Это будет способствовать увеличению безрецидивного периода и улучшению жизни больных.

Ключевые слова: саркома матки, антибластомная терапия, иммуногистохимическое исследование, рецидив заболевания, выживаемость больных.

Individualized treatment program for uterine sarcoma patients, taking into consideration the molecular-biological features of the tumor

V.S. Sukhin

The objective: analysis of the efficacy of individualized antitumor treatment, based on the expression of biological tumor markers.

Materials and methods. The study is based on our own clinical observations of 116 uterine sarcoma patients stage I–II (T₁₋₂NxM0), who underwent treatment in SI “Grigoriev Institute for Medical Radiology of NAMS of Ukraine” from 1993 to 2018. All the patients were divided into two groups: group 1 consisted of 48 patients (treatment period is 1993-2009), group 2 – 68 patients (treatment period is 2010-2018). The treatment efficacy of patients in group 1 was analyzed retrospectively. The antitumor therapy program for patients in group 2 was determined based on tumor malignancy grade, according to the data of immunohistochemical analysis – coexpression of the estrogen and progesterone receptors, Bcl-2, p53, MMP-9. The effectiveness of treatment of patients in group 2 is monitored in a continuous observation mode.

Results. The distribution of patients by stages in group 1 was as follows:

Stage I – 31 patients (64.6%), II – 17 patients (35.4%). In 20 (41.7%) of them there were observed relapsed disease. Group 2 has accounted 60 patients (88.2%) with stage I and 8 patients (11.8%) with stage II. In 16 (23.5%) of these patients there was detected relapsed disease. The relapsed disease was observed within the first 2 years in 85.0 and 81.2% of cases in 1 and 2 groups, respectively. The 3- and 5-year survival rate for patients with stage I in group 1 were 71.0 and 67.7% vs. 80.0 and 78.3% in group 2, respectively. That is, the relapse-rate was decreased by 1.8 times – from 41.7 to 23.5%: at stage I – by 1.5 times (from 32.3 to 21.7%), and at stage II – by 1.6 times (from 58.8 to 37.5%).

Conclusions. Individualized approach to antitumor treatment of uterine sarcoma patients stages I-II, based on the levels of malignancy grade, according to the data of immunohistochemical analysis, contributed the credible decrease of the relapse-rate. The antitumor therapy should be administered individually, according to the tumor molecular profile, that will increase the disease-free survival and improve patients quality of life.

Key words: uterine sarcoma, antitumor therapy, immunohistochemical analysis, relapse of disease, patients survival.

Сведения об авторе

Сухин Владислав Сергеевич – ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины», 61024, г. Харьков, ул. Пушкинская, 82; тел.: (067) 573-37-84, (057) 725-50-73. E-mail: suhin_vlad@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Есипова И.А. Ретроспективные результаты комплексной методики диагностики и лечения лейомиомы матки / И.А. Есипова, В.В. Каминский, В.В. Дунаевская // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 85–91.
- Клинико-морфологические факторы риска развития рецидива и метастазирования лейомиосаркомы тела матки / А.С. Лазарев, А.М. Авдалян, И.П. Бобров [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2013. – № 1. – С. 27–33.
- Лейомиосаркома тела матки: некоторые молекулярно-биологические критерии прогноза / А.М. Авдалян, И.П. Бобров, В.В. Климачев [и др.] // Сибирск. онкологический журнал. – 2010. – № 1 (37). – С. 45–49.
- Пат. 111936 Україна, МПК G01N 33 / 48, A61N 5 / 10. Спосіб прогнозування виникнення рецидивів у хворих на лейомиосаркому матки / Сухіна О.М. (UA), Сухін В.С. (UA), Насонова А.Н. (UA), Яковцова І.І. (UA), Долгая О.В. (UA); заявник і патентовласник ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» (UA). – № 201605821; заявл. 30.05.2016; опубл. 25.11.2016, Бюл. № 22.
- Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. – М.: Практ. мед., 2013. – С. 366.
- Сухіна О.М. Оптимізація комплексного лікування сарком матки шляхом визначення рівнів злоякісності пухлини / О.М. Сухіна, В.С. Сухін, А.М. Насонова // Метод. рекомендації. – Харків, 2017. – 18 с.
- Immunohistochemical studies on uterine carcinosarcoma, leiomyosarcoma, and endometrial stromal sarcoma: expression and prognostic importance of ten different markers / R. Koivisto-Korander, R. Butzow, A.M. Koivisto, A. Leminen // Tumour Biol. – 2011. – Vol. 32, № 3. – P. 451–459.
- Reichardt P. The treatment of uterine sarcomas / P. Reichardt // Ann. Oncol. – 2012. – Vol. 23, Suppl. 10. – P. 151–157.
- Uterine Sarcoma: Prognostic Factors and Treatment Evaluation / Naaman Y., Shveiky D., Ben-Shachar I., Shushan A., Mejia-Gomez J., Benschushan A. // IMAJ. – 2011. – Vol. 13, № 2. – P. 76–79.

Статья поступила в редакцию 06.06.2018

Ефективність прегравідарної підготовки у жінок групи високого інфекційного ризику

Т.Г. Романенко, О.М. Суліменко

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

У статті наведено результати ефективності застосування комбінованого протимікробного препарату Гайнекс® Форте супозиторії вагінальні, дія якого зумовлена метронідазолом і міконазолом, та препарату Оргіл® таблетки на етапі прегравідарної підготовки у жінок групи високого ризику щодо розвитку плацентарної недостатності інфекційного генезу та внутрішньоутробного інфікування.

Мета дослідження: оцінювання ефективності прегравідарної підготовки для нормалізації біоценозу піхви у вагітних групи високого інфекційного ризику.

Матеріали та методи. Обстежено 150 вагітних, з яких 100 – з високим інфекційним ризиком щодо розвитку плацентарної дисфункції та внутрішньоутробного інфікування: I група – 50 вагітних, які не проходили прегравідарної підготовки; II група – 50 вагітних, які планували вагітність та провели прегравідарну підготовку з профілактики та лікування бактеріального вагінозу та вагінального кандидозу; у контрольну групу увійшли 50 вагітних, які народжували повторно, без акушерської та екстрагенітальної патології в анамнезі. Усім жінкам II групи дослідження, які планували вагітність, було рекомендовано застосування препаратів: Оргіл® (орнідазол таблетки 500 мг) 2 рази на добу per os протягом 10 днів, Гайнекс® Форте (супозиторії вагінальні) per vaginam 1 раз на добу (на ніч) протягом 7 днів. Після курсу лікування Гайнексом Форте жінки отримували протягом 7 днів пробіотик per vaginam.

Результати. У вагітних II групи проміжний тип дисбіозу діагностували в 1,2 разу рідше, ніж у вагітних I групи, та навпаки – нормоценозу піхви було досягнуто у 9,7 разу частіше у вагітних, які отримували прегравідарну підготовку. Після проведеної терапії у прегравідарний період у вагітних II групи у I триместрі гестації кількісні та якісні показники біоценозу піхви наближались у більшості випадків до норми. У цілому спектр мікрофлори зменшився з 21 до 14 видів за рахунок зменшення кількості патогенних форм стафілококів, стрептококів, ентеробактерій, кишкової палички, клебсієл, коринебактерій та кластридій.

У пацієнок II групи концентрація представників резидентної флори збільшилась (лактобацил – $Lg 5,06 \pm 0,7$ КОУ/мл і біфідобактерій – $Lg 4,4 \pm 0,6$ КОУ/мл) та наближалась до норми.

Заклучення. Застосування запропонованої нами схеми терапії та профілактики дисбіотичних станів у прегравідарний період у жінок групи високого інфекційного ризику привело до зменшення бактеріального обсіменіння пологових шляхів у вагітних II групи, що сприяє відновленню мікробіоценозу піхви та позитивно впливає на перебіг вагітності, стан плода та новонародженого.

Ключові слова: прегравідарна підготовка, бактеріальний вагіноз, вульвовагінальний кандидоз, плацентарна дисфункція інфекційного генезу, внутрішньоутробне інфікування.

Однією з основних проблем акушерства та перинатології є плацентарна дисфункція інфекційного генезу, на тлі якої виникає внутрішньоутробне інфікування. Значущість цієї проблеми зумовлена провідною роллю серед основних причин неонатальної захворюваності та смертності. Кількість ді-

тей з вираженими наслідками перинатальних інфекцій, остаточної явищ та стійких вроджених структурних дефектів значно перевищує кількість діагностованих інфекцій у період новонародженості [1–6]. У зв'язку з цим перед практичними лікарями досить гостро стоїть питання про підготовку жінок високого інфекційного ризику до вагітності.

Вагінальна інфекція посідає одне з перших місць у структурі запальних захворювань жіночих статевих органів. При цьому бактеріальний вагіноз (БВ) та вульвовагінальний кандидоз (ВК) виявляють у 30–68% жінок репродуктивного віку [5–8]. БВ та ВК є факторами ризику розвитку:

- загрози переривання вагітності у ранній та пізній термін гестації,
- плацентарної дисфункції,
- затримки розвитку плода,
- внутрішньоутробного інфікування,
- антенатальної загибелі плода,
- інфекційних ускладнень під час пологів та у післяпологовий період.

Загострене ситуацію і той факт, що плацента, яка є бар'єром для проникнення інфекції, стає її джерелом. У пацієнок із БВ та ВК ризик інфекційних ускладнень під час вагітності та пологів зростає у 3,2–4,2 разу [3, 6, 8].

Мета дослідження: оцінювання ефективності прегравідарної підготовки для нормалізації біоценозу піхви у вагітних групи високого інфекційного ризику.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети обстежено 100 пацієнок із високим ризиком розвитку плацентарної дисфункції інфекційного генезу та внутрішньоутробного інфікування, які звернулися до акушера-гінеколога у зв'язку з плануванням вагітності. Дослідження проведено на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 1 КЗ КОР «Київський обласний центр охорони здоров'я матері та дитини».

До основних факторів ризику розвитку плацентарної дисфункції інфекційного генезу ще до вагітності належать, відповідно до останніх рекомендацій літератури, такі:

- високий інфекційний індекс;
- наявність урогенітальної інфекції;
- хронічні запальні процеси нирок та репродуктивної системи;
- репродуктивні втрати інфекційного генезу в анамнезі [7, 9].

Критеріями відбору пацієнок для прегравідарної підготовки були:

- наявність підтвердженого лабораторно та клінічно БВ або ВК;
- відсутність терапії імунними препаратами протягом останніх 3 міс;
- планування вагітності;
- відсутність генітальної патології;
- інформована згода на дослідження.

Методи дослідження: загальноклінічні, бактеріоскопічні, бактеріологічні, статистичні. Мікроскопічні методи дослідження включали світлову та люмінесцентну мікроскопію одержаного матеріалу. За допомогою світлової мікроскопії до-

Стан біоценозу піхви в обстежених вагітних у I триместрі, абс. число (%)

Тип дисбіозу	Група обстежених		
	I, n=50	II, n=50	Контроль, n=50
Нормоценоз	3 (6,0)	29 (58,0) *	41 (82,0)
Проміжний тип	13 (26,0)	16 (32,0) *	7 (14,0)
Бактеріальний вагіноз	5 (10,0)	-	-
Неспецифічний вагініт	29 (58,0)	5 (10,0)	2 (4,0)

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

сліджували вологі («роздавлена» крапля) та пофарбовані препарати. Вологі препарати для виявлення рухомих трихомонад, псевдоміцелія грибів, мікроорганізмів роду *Mobiluncus* spp., «ключових» клітин та лейкоцитів готували шляхом ретельного перемішування краплі виділень з краплею 0,9% фізіологічного розчину. Ці препарати розглядали у декількох полях під збільшенням $\times 400$. Для приготування пофарбованих препаратів нативний матеріал наносили щіткою або стерильним ватним тампоном на 3 знежирених предметних скла, які після підсушування на повітрі та фіксації фарбували: 1 – метиленовим синім, 2 – за Грамом та 3 – за Грамом у модифікації Korpeloff (для попереднього оцінювання бактеріальної флори – грам-позитивної, грамнегативної або варіабельної, паличкової, кокової або змішаної; на наявність кандидозу; оцінювали ступінь вираженості фагоцитозу). Для інтегрального оцінювання мікробіоценозу піхви використовували класифікацію Е.Ф. Кіри, яка включала мікробіологічну інтерпретацію піхвового мазка, клінічну картину та нозологічну форму дисбіозу. Тип біоценозу піхви також оцінювали за класифікацією Е.Ф.Кіри.

Математичні методи дослідження були виконані згідно з рекомендаціями А.П. Мінцера та співавторів (2009). Наступним етапом було оброблення даних – розрахунок за стандартною програмою. Достовірність відмінні пари середніх обчислювали за допомогою критеріїв Стьюдента та Фішера. Графіки оформлювали за допомогою програми «Microsoft Excel 7.0».

З обстежених 150 вагітних 100 жінок були з високим інфекційним ризиком щодо розвитку плацентарної дисфункції та внутрішньоутробного інфікування.

До I групи увійшли 50 вагітних, які не проходили прегравідарної підготовки.

До II групи – 50 вагітних, які планували вагітність та у яких проведена прегравідарна підготовка з профілактики і лікування БВ та ВК.

У контрольну групу увійшли 50 вагітних, які народжували повторно, без акушерської та екстрагенітальної патології в анамнезі.

Основною тактикою для лікаря на етапі планування вагітності є повноцінне лікування та встановлення екосистеми (біоценозу) піхви за рахунок нормалізації місцевого імунітету. Існує багато схем лікування бактеріальної інфекції, у які входять різні препарати місцевої дії з широким спектром антимікробної та протигрибкової активності. В останні роки у гінекологічній практиці застосовується сучасний представник лікарських засобів для місцевого використання – Гайнекс® Форте (супозиторії вагінальні). Це комбінований протимікробний препарат, дія якого зумовлена метронідазолом і міконазолом, що входять до його складу.

Усім жінкам II групи дослідження, які планували вагітність, було рекомендовано застосування препаратів: Оргіл® (орнідазол таблетки 500 мг) 2 рази на добу per os протягом 10 днів, Гайнекс® Форте per vaginum 1 раз на добу (на ніч) протягом 7 днів. Після курсу лікування Гайнексом® Форте жінки отримували протягом 7 днів пробіотик per vaginum.

До складу препарату Гайнекс® Форте входить метронідазол 750 мг та міконазол 200 мг. Міконазолу нітрат – протигрибковий та антибактеріальний засіб широкого спектра дії групи імідазолу. Чинить фунгіцидну дію на дерматофіти, дріжджові та дріжджоподібні гриби (*Candida albicans*, *Candida glabrata* та інші види *Candida*). Також чинить антибактеріальну дію, більш виражену щодо грам-позитивних бактерій. Метронідазол є бактеріальним та антипротозойним засобом. Ефективний щодо інфекцій, спричинених анаеробними бактеріями та найпростішими, включаючи *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis* та анаеробні стрептококи.

Ефективність та безпечність препаратів антибактеріальної та протигрибкової дії була доведена у багатьох рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях під час терапії різних інфекційно-запальних захворювань урогенітального тракту у вагітних у II та III триместрах [10–18].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеної терапії мікробіоценозу статевих шляхів у прегравідарний період у вагітних II групи у I триместрі було встановлено наступні типи дисбіозу піхви (табл. 1), які, порівняно з вагітними I групи, підтверджують позитивний вплив проведеної терапії на біоценоз піхви.

Як видно з даних табл. 1, у вагітних II групи проміжний тип дисбіозу діагностували в 1,2 разу рідше, ніж у вагітних I групи, та навпаки – нормоценозу піхви було досягнуто у 9,7 разу частіше у вагітних, які отримували прегравідарну підготовку. Проте слід відзначити, що у II групі тільки у 7 (14,9%) вагітних у I триместрі вагітності були скарги на дискомфорт у ділянці зовнішніх статевих органів, тоді як у I групі ці самі скарги пред'являли 14 (32,6%) вагітних. У цих жінок зберігалась помірна гіперемія статевих органів та надмірна кількість виділень.

Велике значення в оцінюванні ефективності прегравідарної підготовки мало мікроскопічне дослідження вмісту піхви (табл. 2). Так, у більшості вагітних обох груп було досягнуто стан нормоценозу, який характеризувався відсутністю лейкоцитарної реакції, зменшенням кількості епітеліальних клітин, наявністю лактобацил. Проте у вагітних I групи у 2,4 разу частіше відзначали лейкоцити (L) на 1/2 у полі зору.

Отже, навіть під час оцінювання клініко-морфологічної картини мазка з піхви можна зробити висновок щодо високої ефективності прегравідарної підготовки у вагітних II групи. Після проведеної терапії у вагітних II групи кількісні та якісні показники біоценозу піхви наближались у більшості випадків до норми. У цілому спектр мікрофлори зменшився з 21 до 14 видів за рахунок зменшення кількості патогенних форм стафілококів, стрептококів, ентеробактерій, кишкової палички, клебсієл, коринебактерій та клостридій.

У пацієнок I групи відзначали збільшення видового складу мікроорганізмів. Проте слід зазначити, що у вагітних I групи у I триместрі було ідентифіковано 21 вид мікроорганізмів, тоді як у вагітних II групи – 14 видів (табл. 3).

Результаты микроскопического исследования в обстеженных вагитных, абс. число (%)

Показник	Группа обстеженных		
	I, n=50	II, n=50	Контроль, n=50
L до 1–2 у полі зору	10 (20,0)	26 (52,0)*	40 (80,0)
L до 10–20 у полі зору	13 (26,0)	16 (32,0)	8 (16,0)
L до ½ у полі зору	14 (28,0)	6 (12,0) *	2 (4,0)
L на все поле зору	13 (26,0)	2 (4,0)	-
Лактобацили у нормі	5 (10,0)	26 (52,0) *	42 (84,0)
Лактобацили знижені	23 (46,0)	24 (48,0) *	8 (16,0)
Лактобацили відсутні	22 (44,0)	-	-
Грампозитивні коки	39 (78,0)	13 (26,0)*	5 (10,0)
Грамнегативні коки	3 (6,0)	-	-
Грампозитивні палички	26 (52,0)	50 (100,0)	50 (100,0)
Грамнегативні палички	32 (64,0)	7 (14,0)	3 (6,0)
Гриби роду Candida	18 (36,0)	4 (8,0) *	4 (8,0)
«Ключові» клітини	6 (12,0)	-	-
Змішана флора	41 (82,0)	11 (22,0) *	3 (6,0)

Примітки. * – Різниця достовірна щодо I групи $p < 0,05$.

Мікробіоценоз вмісту піхви в обстежених вагитних, абс. число (%)

Показник	Группа обстеженных		
	I, n=50	II, n=50	Контроль, n=50
Lactobacillus sp.	13 (26,0)	50 (100,0)*	50 (100,0)
Bifidobacterium sp.	8 (16,0)	31 (62,0)*	28 (56,0)
Peptococcus niger	7 (14,0)	3 (6,0)	1 (2,0)
Peptostreptococcus sp.	12 (24,0)	4 (8,0)	2 (4,0)
Fusobacterium sp.	8 (16,0)	-	-
Bacteroides sp.	6 (12,0)	-	-
Staphylococcus sp.	20 (40,0)	6 (12,0)*	4 (8,0)
S. epidermidis	8 (16,0)	3 (6,0)	2 (4,0)
S. aureus	3 (6,0)	-	-
S. haemolyticus	4 (8,0)	-	-
S. saprophyticus	6 (12,0)	2 (4,0)	-
S. hominis	2 (4,0)	-	2 (4,0)
Streptococcus sp.	12 (24,0)	3 (9,0)	-
S. viridans	4 (8,0)	-	-
E. faecalis	7 (14,0)	1 (2,0)	-
Enterobacterium	12 (24,0)	2 (4,0)*	-
E. coli	9 (18,0)	1 (2,0)*	-
K. pneumoniae	2 (4,0)	-	-
Candida sp.	16 (32,0)	8 (16,0)*	4 (8,0)
Mycoplasma hominis	3 (6,0)	1 (2,0)*	-
Ureaplasma urealyticum	2 (4,0)*	9 (18,0)*	-

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

Кількісні показники мікробіоценозу піхви (Lg M \pm m КОЕ/мл)

Показник	Група обстежених		
	I, n=50	II, n=50	Контроль, n=50
Lactobacillus sp.	2,46 \pm 0,24	5,06 \pm 0,7*	7,06 \pm 0,4
Bifidobacterium sp.	2,29 \pm 0,86	4,4 \pm 0,6*	4,7 \pm 0,29
Peptococcus niger	4,7 \pm 0,16	2,3 \pm 0,1*	-
Peptostreptococcus sp.	4,9 \pm 0,28	2,6 \pm 0,4	2,25 \pm 0,5
Fusobacterium sp.	4,3 \pm 0,48	2,0 \pm 0,6*	-
Bacteroides sp.	4,48 \pm 0,4	2,33 \pm 0,2*	-
S. epidermidis	5,2 \pm 0,59	1,6 \pm 0,7*	2,25 \pm 0,59
S. aureus	4,5 \pm 0,5	-	-
S. haemolyticus	5,0 \pm 0,5	-	-
S. saprophyticus	5,33 \pm 0,38	-	-
S. hominis	3,8 \pm 0,33	2,1 \pm 0,1*	-
S. viridans	4,5 \pm 0,5	-	-
E. faecalis	5,6 \pm 0,46	2,6 \pm 0,7*	-
E. coli	5,79 \pm 0,61	2,06 \pm 0,1*	-
K. pneumoniae	4,5 \pm 0,5	-	-
Candida sp.	5,83 \pm 0,31	2,33 \pm 0,4*	2,5 \pm 0,5

Примітка. * – Різниця достовірна щодо I групи (p<0,05).

Незначне зниження частоти виявлення патогенної та умовно-патогенної флори відбулося за рахунок достовірного зменшення кількості виявлених мікробних асоціацій, яких стало у 6 разів менше у вагітних II групи порівняно з вагітними I групи (p<0,05).

Для реалізації внутрішньоутробного інфікування має велике значення кількісний склад умовно-патогенної флори (табл. 4).

Після проведеної терапії у прегравідарний період у вагітних II групи з використанням пробіотиків концентрація представників резидентної флори збільшилась (лактобацил – Lg 5,06 \pm 0,7 КОУ/мл та біфідобактерій – Lg 4,4 \pm 0,6 КОУ/мл) та наближалась до норми.

Ефективність прегравідарної підготовки у жінок групи високого інфекційного ризику

Т.Г. Романенко, О.Н. Сулименко

В статтю приведені результати ефективності застосування комбінованого противомікробного препарату Гайнекс® Форте суппозиторії вагінальні, дія якого обумовлено метронідазолом і миконозолом, і препарату Оргіл® таблетки на етапі прегравідарної підготовки у жінок групи високого ризику по розвитку плацентарної недостатності інфекційного генезу і внутрішньоутробного інфікування.

Цель исследования: оцінка ефективності прегравідарної підготовки для нормалізації біоценозу влагалища у вагітних групи високого інфекційного ризику.

Материалы и методы. Обстежено 150 вагітних, з яких 100 з високим інфекційним ризиком розвитку плацентарної дисфункції і внутрішньоутробного інфікування: I група – 50 вагітних, не проходивших прегравідарної підготовки; II група – 50 вагітних, які планували вагітність і провели прегравідарну підготовку по профілактиці і ліченню бактеріального вагінозу і вагінального кандидозу; в контрольну групу вошли 50 вагітних, які народили повторно, без акушерської і екстрагенітальної патології в анамнезі. Всім жінкам II групи дослідження, які планували вагітність, було рекомендовано застосування препаратів: Оргіл® (орнідазол таблетки 500 мг) 2 рази в сутки по ос в течение 10 днів, Гайнекс® Форте суппозиторії вагінальні по

ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження доводять ефективність застосування препарату Гайнекс® Форте та препарату Оргіл® у прегравідарний період у жінок високого інфекційного ризику. Застосування запропонованої нами схеми терапії та профілактики дисбіотичних станів у прегравідарний період у жінок групи високого інфекційного ризику привело до зменшення бактеріального обсеменіння пологових шляхів у вагітних II групи, що сприяє відновленню мікробіоценозу піхви та позитивно впливає на перебіг вагітності, стан плода та новонародженого.

vaginum 1 раз в сутки (на ніч) в течение 7 днів. Після курсу лікування препаратом Гайнекс® Форте жінки отримували в течение 7 днів пробіотик per vaginum.

Результаты. У вагітних II групи проміжний тип дисбіозу діагностували в 1,2 рази рідше, ніж у вагітних I групи, і навпаки – нормоценоз влагалища був досягнутий в 9,7 рази частіше у вагітних, які отримували прегравідарну підготовку. Після проведеної терапії в прегравідарний період у вагітних II групи в I триместрі вагітності кількісні і якісні показники біоценозу влагалища наближались до норми в більшості випадків. В цілому спектр мікрофлори зменшився з 21 до 14 видів за рахунок зменшення кількості патогенних форм стафілококів, стрептококів, ентеробактерій, кишечної палички, клебсіелл, коринібактерій і клостридій. У вагітних II групи концентрація представників резидентної флори збільшилась (лактобацилл – Lg 5,06 \pm 0,7 КОУ/мл і біфідобактерій – Lg 4,4 \pm 0,6 КОУ/мл) і наближались до норми.

Заключение. Применение предложенной нами схемы терапии и профилактики дисбиотических состояний в прегравідарний період у жінок групи високого інфекційного ризику привело до зменшення бактеріального обсеменіння родових шляхів у вагітних II групи, що сприяє відновленню мікробіоценозу влагалища і позитивно впливає на перебіг вагітності, стан плода і новонародженого.

Ключевые слова: прегравідарная подготовка, бактеріальний вагіноз, вульвовагінальний кандидоз, плацентарная дисфункція інфекційного генезу, внутрішньоутробне інфікування.

Effectiveness of pregravid preparation in women of high infectious risk

T.G. Romanenko, O.M. Sulimenko

The article presents the results of the effectiveness of the combined antimicrobial drug Guinex Forte, the effect of which is caused by metronidazole and miconazole, and the Orgil tablets at the stage of pregravid preparation in women of high-risk group, with regard to the development of placental insufficiency of infectious genesis and intrauterine infection.

The objective: is to demonstrate the effectiveness of pregravid preparation for the normalization of vaginal biocenosis in pregnant women of high infectious risk.

Materials and methods. 150 pregnant women were investigated, of which 100 with a high risk of infectious risk for placental dysfunction and intrauterine infection: Group I – 50 pregnant women who did not undergo pregravid preparation; Group II – 50 pregnant women who planned pregnancy and conducted pregravid preparation for prevention and treatment of bacterial vaginosis and vaginal candidiasis; Control group consisted of 50 pregnant women who gave birth again, without obstetrical and extragenital pathology in history. per vaginam.

Results. In pregnant women in Group II, an intermediate type of dysbiosis was 1.2 times less likely than in pregnant women of group I, and vice versa, normocenosis was achieved 9.7 times more often in pregnant women who received pregravid preparation. After the therapy in the pregravid period, in pregnant women of group II in the first trimester of pregnancy quantitative and qualitative indices of biocenosis of the vagina were approaching, in most cases, to normal. In general, the spectrum of the microflora decreased from 21 to 14 species due to the reduction of pathogenic forms of staphylococci, streptococci, enterobacteria, E. coli, klebsiela, cornebacteria and clostridia. In patients of group II, the concentration of representatives of resident flora increased (lactobacillus Lg 5.06 ± 0.7 CFU / ml and bifidobacterium-Lg 4.4 ± 0.6 CFU / ml) and close to normal.

Conclusion. Our proposed scheme of therapy and prevention of dysbiotic conditions in the pregravid period, in women of high infectious risk group led to a decrease in bacterial contamination of maternity paths of pregnant women in group II, which contributes to the restoration of vaginal microbiocenosis and positively affects the course of pregnancy, the condition of the fetus and the newborn.

Key words: pregravid preparation, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, placental dysfunction of infectious genesis, intrauterine infection.

Сведения об авторах

Романенко Тамара Григорьевна – Национальная медицинская академия последиplomного 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 последиplomного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем, - Нижний Новгород: НГМА, 2009. – С. 416.
2. Анастасьева В.Г. Задержка внутриутробного развития плода, - Новосибирск, 2006. – 161 с.
3. Лысенко И.М., Косянкова Е.Г. Современные принципы диагностики внутриутробных инфекций у детей // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 70–77.
4. Мазепкина И.Н. Возможность прогнозирования перехода внутриутробного инфицирования в инфекционно-воспалительные заболевания новорожденных: Дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2013.
5. Новикова О.Н., Ушакова Г.А. Современные подходы к диагностике внутриутробных инфекций // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2016. – № 4. – С. 36–41.
6. Савичева А.М. Перинатальные инфекции в Российской Федерации. Стратегии скрининга: проблемы и перспективы // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – № 3. – С. 70–74.
7. Венцківський Б.М., Заболотна А.В., Зелінський О.О., Сенчук А.Я. Інфекція та вагітність. – ОКФА Одеса БАГ, 2007. – 362 с.
8. Климов В.А. Инфекционные болезни и беременность. – М.: «МЕД пресс-информ», 2009. – 287 с.
9. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность. – М.: «МЕД пресс-информ», 2009. – 159 с.
10. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии // Практическое руководство по диагностике и антимикробной терапии. – М.: Изд-во «Боргес», 2007. – 55 с.
11. Кира Е.Ф. Результаты рандомизированного исследования // Акуш. и гин. – 2010. – № 6.
12. Рахматулина М.Р. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с Atopobium vaginae... // Акуш. и гин. – 2012. – № 3. – С. 88–92.
13. Кира Е.Ф. Современные подходы // Акуш. и гин. – 2012. – № 7. – С. 60–67.
14. Терапия рецидивирующего бактериального вагиноза... // Акуш. и гин. – 2014. – № 4. – С. 88–92.
15. Летяева О.И. Терапия рецидивирующего бактериального вагиноза... // Акуш. и гин. – 2014. – № 4. – С. 88–92.
16. Анкирская А.С. Неспецифический вагинит // Гин. – 2005. – № 4. – С. 15–18.
17. Aldunate M. et al. Antimicrobial and immune modulatory effects... // Front Physiol. – 2015. – Vol. 6. – P. 164.
18. Verstraelen H. et al. Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis... // BMC Infect. Dis. – 2012. – Vol. 12. – P. 148–158.
19. Касихина Е.И. Хлорексидин: Обзор лечебных возможностей... // Акуш. и гин. – 2013. – № 4.

Статья поступила в редакцию 27.06.2018

Динаміка гормональних показників у пацієнток з клімактеричним синдромом на тлі цукрового діабету 2-го типу під впливом комплексної терапії із застосуванням антигомотоксикологічних препаратів

М.О. Павловська

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

Мета дослідження: порівняння ефективності комплексних методів лікування клімактеричного синдрому у пацієнток із супутнім цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу шляхом аналізу гормональних показників до та після комплексної терапії з використанням антигомотоксикологічних препаратів.

Матеріали та методи. Обстежено 58 пацієнток віком 45–55 років із клімактеричним синдромом на тлі ЦД 2-го типу. Жінки 1-ї групи (n=28) отримували лише базову терапію згідно з Національним консенсусом щодо ведення пацієнток у клімактерії із супутнім ЦД 2-го типу. Жінкам 2-ї групи (n=30) на тлі базової терапії було застосовано антигомотоксикологічні препарати.

Результати. Запропоновані комплекси позитивно впливали на гормональний стан хворих, а також зменшували ступінь тяжкості клімактеричного синдрому та психоемоційного компонента. Більш ефективним був комплекс, у який включено антигомотоксикологічні засоби, що підтверджується динамікою гормональних показників.

Заключення. Із клінічної точки зору, отримані результати дають обґрунтовану підставу рекомендувати дані комплекси для корекції гормональних порушень у жінок із клімактеричними розладами на тлі цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: клімактеричний синдром, цукровий діабет 2-го типу, базове лікування, антигомотоксикологічні препарати.

Відомо, що стан здоров'я жінок перименопаузального віку є одним з чутливих індикаторів благополуччя суспільства, його соціального і економічного статусу. Незважаючи на те що клімактеричний період є закономірним процесом старіння, його перебіг у 35–80% жінок супроводжується патологічними симптомами, а у 48–60% жінок розвивається клімактеричний синдром, значно погіршуючи якість їхнього життя. На тяжкі форми захворювання страждають 10–15% жінок перехідного віку, а необхідність звернутися по допомогу виникає у кожній третій жінки в клімактеричний період [6, 7].

Клінічний симптомокомплекс клімактеричного синдрому включає вазомоторні, ендокринні, обмінні та нервово-психічні порушення. На тлі гіпоестрогенії у жінок починає розвиватися широкий спектр захворювань – артеріальна гіпертензія (АГ), метаболічний синдром, міокардіодистрофія, дисліпідемія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, остеопороз, жовчочокам'яна хвороба, а також психосоматичні розлади, депресія. Як правило, вже на початку клімактеричного періоду жінка має кілька супутніх соматичних захворювань, патогенетично взаємозв'язаних між собою або співпадаючих за часом незалежно від активності кожного з них, нерідко загрозливих для життя пацієнток [5].

У період менопаузи зростає кількість жінок з порушенням толерантності до глюкози і ЦД. Відсутність впливу естрогенів, що у нормі посилюють дію інсуліну, призводить

до розвитку гіперглікемії. Так, якщо у ранній клімактеричний період порушення толерантності до глюкози виявляють у 4% жінок, то у період постменопаузи порушення толерантності до глюкози і ЦД діагностують у 10% пацієнток, і, на думку фахівців, менопауза певним чином впливає на розвиток ЦД у жінок [14, 18]. Коморбідність клімактеричного синдрому і порушень стану відповідних органів і систем організму створює умови для можливого взаємообтяження, маскування клінічних проявів захворювань, що розвиваються. Для жінок з ЦД характерне більш раннє настання менопаузи, клімактеричний синдром характеризується більш тяжким перебігом, ніж у жінок без ендокринної патології [21].

У зв'язку з наведеним вище проблеми, пов'язані зі збереженням здоров'я і тривалістю активного періоду життя жінки клімактеричного віку, набувають особливого значення [17]. У цей період важлива своєчасна і правильна корекція різноманітних порушень, спричинених дефіцитом естрогенів. Результати досліджень демонструють, що замісна гормональна терапія (ЗГТ) аналогами статевих стероїдних гормонів покращує менопаузальну симптоматику [13, 15]. Водночас не завжди існує можливість використати цей вид терапії через наявність низки протипоказань, необхідність проведення розгорнутого обстеження, дорожнечу препаратів, їхню побічну дію, а також необхідність тривалого, частіше за все багаторічного, безперервного вживання і «гормонофобію» більшості пацієнток, що суттєво впливає на мотивацію жінки та ефективність ЗГТ. Близько 20–30% жінок після призначення ЗГТ так і не починають вживати препарати. Через рік застосування ЗГТ її продовжують не більше 30–35%. Припинення ЗГТ найчастіше пов'язано з побічними ефектами: кров'янистими виділеннями, збільшенням маси тіла, нудотою, головним болем, а за тривалого вживання препаратів – занепокоєністю стосовно підвищення ризику розвитку онкологічних захворювань і ускладнень з боку серцево-судинної системи [3].

Дискусії з приводу корисності і ризиків застосування препаратів ЗГТ з урахуванням їхнього впливу на серцево-судинну систему, ліпідний обмін, грудну залозу, виникнення когнітивних розладів тощо, а також стосовно ведення пацієнток з поєднаними патологіями, тривають [1, 20]. Ураховуючи зазначене, перспективними є альтернативні шляхи корекції клімактеричного синдрому, зокрема застосування комплексних препаратів, фітоселективних модуляторів, що містять естрогенові рецептори, фітогормонів, вітамінів, мікроелементів, фізіотерапевтичного лікування тощо. Водночас існує досить мало публікацій, де б описували комплексну терапію як класичними препаратами, що містять біосинтетичні гормони, так і препаратами з субстратами рослинного походження, що мають власну гормональну активність або є попередниками гормонів [16, 19].

Гормональні показники у пацієнок з клімактеричним синдромом та ЦД 2-го типу до та після проведеного лікування

Показник (норма)	Група			
	1-а, n=28		2-а, n=30	
	1-й курс	2-й курс	1-й курс	2-й курс
ІРІ плазми, пмоль/л (83,7±6,33)	147,4±5,9 149,6±5,3	149,8±4,9 153,9±5,7	159,8±5,1 156,3±4,9	155,4±5,4 149,7±5,9
Кальцитріол, нг/мл (30,9±1,15)	23,4±2,1 24,9±2,6	24,4±1,8 30,9±1,5	24,5±2,4 25,9±1,6	25,5±2,3 31,2±1,7
ФСГ, МО/мл (55,1±2,63)	58,5±4,1 57,7±4,7	57,6±3,5 58,1±2,9	60,1±3,6 59,7±2,8	59,8±4,4 59,1±2,9
Естрадіол, пг/мл (25,3±2,21)	28,9±1,9 26,7±2,4	26,9±2,1 26,4±1,5	27,8±2,3 26,9±2,2	26,5±1,8 25,2±2,9
ПТГ, пг/мл (38,1±2,9)	39,6±2,1 39,1±2,6	39,2±1,6 38,3±2,2	40,2±2,5 39,2±1,9	39,3±2,3 38,1±1,8
ТТГ, МО/мл (1,7±0,13)	2,6±0,04 2,5±0,02	2,6±0,05 2,4±0,03	2,7±0,11 2,6±0,14	2,7±0,12 2,5±0,08
Остеокальцин, нг/мл (6,2±2,2)	9,4±1,3 9,8±0,8	10,1±1,5 11,1±1,8	10,2±1,2 9,5±1,01	9,7±1,5 7,9±0,6

Деякі особливості обмінних і ендокринних порушень у жінок менопаузального віку роблять перспективним застосування антигомотоксикологічних препаратів (АГП) для корекції проявів клімактеричного синдрому у жінок з ЦД 2-го типу.

Наявність сучасної доказової бази щодо ефективності АГТ доводить можливість їхнього широкого впровадження у практичну діяльність лікарів будь-якої спеціальності [8]. Відображенням ефективності даного підходу у гінекологічній практиці є включення АГП до клінічних протоколів і методичних рекомендацій МОЗ України, практичних керівництв для спеціалістів [2, 9]. Результати клінічних досліджень застосування комплексних АГП під час лікування дисгормональних порушень у жінок демонструють скорочення термінів лікування, зменшення кількості побічних ефектів, позитивний ефект на перебіг супутніх захворювань, при цьому комплексність дії АГП дозволяє уникнути поліпрагмації [4].

Т.Ф. Татарчук та співавтори у низці досліджень продемонстрували застосування АГП під час лікування менопаузальних розладів, результати яких довели їхню високу ефективність. Зроблені висновки, що АГП можуть успішно застосовуватися у схемах стандартної терапії і бути альтернативою традиційним препаратам за неможливості їхнього використання. Отриманий клінічний досвід обґрунтував включення АГП у рекомендовані авторами схеми терапії клімактеричних гормональних порушень [10, 11, 12].

Отже, незважаючи на різноманітність замісної гормональної терапії і методів лікарського і немедикаментозного впливу, увага до проблеми терапії клімактеричного синдрому не слабшає, і пошук нових підходів до його лікування, що покращують якість життя жінки у цей віковий період, не втрачає своєї актуальності.

Мета дослідження: порівняння ефективності комплексних методів лікування клімактеричного синдрому у пацієнок із супутнім ЦД 2-го типу шляхом аналізу гормональних показників до та після комплексної терапії з використанням АГП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 58 пацієнок віком 45–55 років із клімактеричним синдромом на тлі ЦД 2-го типу. Критеріями включення пацієнок у дослідження були:

- період пременопаузи та один рік менопаузи;
- АГ I–II-ї стадії;
- індекс маси тіла (ІМТ) не вище 32;
- рівень глюкози крові натще не вище 9 ммоль/л.

Тривалість ЦД 2-го типу становила від 2 до 7 років, у середньому – 4,8±1,6 року. Хворі отримували терапію цукрознижувальними препаратами.

З метою порівняння ефективності методів лікування, що

використовували у даному дослідженні, хворих було розподілено на дві групи:

- до 1-ї групи (n=28) увійшли пацієнтки, що отримували базову терапію згідно з Національним консенсусом щодо ведення пацієнок у клімактерії (далі – базову терапію);
- до 2-ї групи (n=30) увійшли жінки, які окрім базової терапії отримували АГП.

Клінічне обстеження включало з'ясування скарг і анамнезу; загальний огляд; гінекологічне обстеження. Також урахували дані амбулаторних і стаціонарних карт, виписки з історії хвороби, висновки спеціалістів і результати спеціальних інструментальних досліджень.

Для виявлення клінічних проявів клімаксу, ступеня його тяжкості і вираженості нейровегетативних, обмінно-ендокринних і психоемоційних порушень використовували розрахунок індексу менопаузи Купшпермана у модифікації Е. В. Уварової – модифікований менопаузальний індекс (ММІ).

Науковим обґрунтуванням вибору лікувально-профілактичних технологій для розроблення програм відновного лікування даної категорії хворих послужили дослідження, що засвідчили ефективність призначення АГП як в усуненні факторів ризику і реабілітації хворих із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), так і в корекції проявів клімактеричного синдрому.

Для визначення адекватності комплексної терапії хворих із клімактеричним синдромом та супутнім ЦД 2-го типу використовували аналіз змін результатів гормонального дослідження.

Дослідження гормонів проводили у спеціалізованих лабораторіях радіоімунного та імунохімічного аналізу. Використовували імуноферментні аналізатори «Multiscan» (Фінляндія), «ELECTRICS» швейцарської фірми «Hoffman la Roche» і стандартні комерційні тест-набори: h PTH-c-k Cis (Франція), кальцитріол КТ-Вук-Mallinckrodt (Німеччина), D₃-Bahlmann (Швейцарія), остеокальцин – Ostk-PR Cis (Франція), ТТГ – «TSH ІЛМА»-Immunotech (Фінляндія), ІРІ – «Ins-Cis» (Франція).

У якості нормативних показників при аналізі результатів лабораторних досліджень використовували стандарти біохімічних лабораторій.

Статистичне оброблення отриманих результатів здійснено у статистичному пакеті «STATISTICA 6.1» із використанням параметричних і непараметричних методів оцінювання отриманих результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи дані гормональних досліджень до лікування, спостерігали наступне: показник імунореактивного інсуліну плазми (ІРІ) – норма 83,7±6,33 пмоль/л – був достовірно ви-

пций і становив $147,4 \pm 5,9$ і $159,8 \pm 5,1$ пмоль/л відповідно. Кількість кальцитріолу виявилася нижчою за нормативний показник – $30,9 \pm 1,15$ нг/мл – і становила $23,4 \pm 2,1$ і $24,5 \pm 2,4$ нг/мл відповідно. Показники фолікулостимулювального гормону (ФСГ) та естрадіолу також відрізнялися. Так, ФСГ у хворих до лікування становив $58,5 \pm 4,1$ і $60,1 \pm 3,6$ МО/мл за норми $55,1 \pm 2,63$ МО/мл. Рівень естрадіолу також мав відхилення від норми ($25,3 \pm 2,21$ пг/мл) – $28,9 \pm 1,9$ і $27,8 \pm 2,3$ пг/мл відповідно. Паратиреоїдний гормон (ПТГ) був підвищений в обох групах – $39,6 \pm 2,1$ та $40,2 \pm 2,5$ пг/мл відповідно порівняно із нормою – $38,1 \pm 2,9$ пг/мл. У хворих також спостерігалася збільшення показника тиреотропного гормону (ТТГ) порівняно з нормою ($1,7 \pm 0,13$ МО/мл), який у 1-й групі становив $2,6 \pm 0,04$ МО/мл, у 2-й – $2,7 \pm 0,11$ МО/мл. Аналогічні порушення спостерігалися у показниках остеокальцину, значення якого становили $9,4 \pm 1,3$ та $10,2 \pm 1,2$ нг/мл відповідно за норми $6,2 \pm 2,2$ нг/мл.

Результати використання базової терапії та комплексного лікування із включенням АГП у хворих із клімактеричним синдромом та супутнім гіпотиреозом наведені у таблиці.

Проаналізувавши показники пацієнок із клімактеричним синдромом та супутнім ЦД 2-го типу після двох курсів терапії, не було виявлено суттєвої динаміки показника ІРІ під впливом обох курсів проведеного лікування – $153,9 \pm 5,7$ і $149,7 \pm 5,9$ пмоль/л відповідно. В обох групах спостереження було досягнуто нормативного значення кальцитріолу – $30,9 \pm 1,5$ та $31,2 \pm 1,7$ нг/мл відповідно. Незначне зниження показника ФСГ було зареєстровано в обох групах спостереження. Але в жодній групі після двох курсів проведеного лікування показник ФСГ крові не наблизився до нормальних значень – $58,1 \pm 2,9$ та $59,1 \pm 2,9$ МО/мл відповідно. Зменшення показника естрадіолу спостерігалася в обох групах пацієнок, але достовірно його значення знижувалося у пацієнок 2-ї групи – $26,4 \pm 1,5$ пг/мл проти $25,2 \pm 2,9$ пг/мл. Значення ПТГ мало тенденцію до зниження в обох групах лікування, при цьому за впливом на цей показник більш ефективним виявився комплекс із включенням АГП. В обох групах спостерігалася тенденція до зниження рівня ТТГ, проте залишалася ще велика різниця між результатами обох груп – $2,4 \pm 0,03$ і $2,5 \pm 0,08$ МО/мл відповідно та нормою –

$1,7 \pm 0,13$ МО/мл. Показник остеокальцину після лікування у 1-й групі продовжував підвищуватися – $11,1 \pm 1,8$ нг/мл, тобто позитивної динаміки у даній когорті пацієнок не відзначено. Більш ефективним щодо даного показника виявився комплекс із включенням АГП, після застосування якого значення остеокальцину дещо зменшилися, але все ж таки не досягли норми.

Під час оцінювання загальної ефективності лікування виявилася, що за використання базової терапії ефективність становила 57,2%, за використання комплексного лікування із включенням АГП – 76,7%. При цьому застосування базової терапії у 25% хворих не приводило до об'єктивного поліпшення стану, а у 17,8% пацієнок спостерігалася деяке погіршення самопочуття. У групі пацієнок, яким призначали лікувальний комплекс із включенням АГП, кількість хворих, що закінчили курс лікування без динаміки, дещо відрізнялася від 1-ї групи, а саме – 20%. Значно меншою виявилася кількість хворих із негативними результатами лікування – 3,3%.

ВИСНОВКИ

У ході обстеження хворих з клімактеричним синдромом та супутнім цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу спостерігалася відхилення від норми всіх досліджуваних гормональних показників крові до проведення двох курсів комплексної терапії.

Під час оцінювання динаміки гормональних показників після двох курсів лікування виявили тенденцію до їхнього зниження до норми в обох групах лікування, проте у групі з використанням антигомотоксикологічних препаратів (АГП) показники більше наближувалися до нормативних значень.

Загальна ефективність базової терапії клімактеричного синдрому із супутнім ЦД 2-го типу становила 57,2%, при цьому у 25% хворих не було об'єктивного поліпшення стану, а у 17,8% пацієнок спостерігалася деяке погіршення самопочуття.

Ефективність комплексного лікування із застосуванням АГП була дещо успішніша. Із 30 хворих, які отримували комплексне лікування, у 76,7% загальний стан та гормональні показники значно покращилися, у 20% загальний стан та показники не змінилися і тільки у 3,3% хворих було зареєстровано негативні результати лікування.

Динамика гормональных показателей у пациенток с климактерическим синдромом на фоне сахарного диабета 2-го типа под влиянием комплексной терапии с использованием антигомотоксикологических препаратов М.А. Павловская

Цель исследования: сравнение эффективности комплексных методов лечения климактерического синдрома у пациенток с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа путем анализа гормональных показателей до и после комплексной терапии с использованием антигомотоксикологических препаратов.

Материалы и методы. Обследованы 58 пациенток в возрасте 45–55 лет с климактерическим синдромом на фоне СД 2-го типа. Женщины 1-й группы (n=28) получали только базовую терапию согласно Национальному консенсусу по ведению пациенток в климактерии с сопутствующим СД 2-го типа. Женщины 2-й группы (n=30) на фоне базовой терапии были применены антигомотоксикологические препараты.

Результаты. Предложенные комплексы положительно влияли на гормональное состояние больных, а также уменьшали степень тяжести климактерического синдрома и психоэмоционального компонента. Более эффективным был комплекс, включавший антигомотоксикологические средства, что подтверждается динамикой гормональных показателей.

Заключение. С клинической точки зрения, полученные результаты дают основание рекомендовать данные комплексы для коррекции гормональных нарушений у женщин с климактерическими расстройствами на фоне сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: климактерический синдром, сахарный диабет 2-го типа, базовое лечение, антигомотоксикологические препараты.

Dynamics of exchange parameters of hormonal indicators in patients with climacteric syndrome associated with diabetes type 2 under the influence of complex therapy with application of antihomotoxicological agents M. O. Pavlovskaya

The objective: was to compare the efficacy of complex methods of treating climacteric syndrome in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus (DM) by analyzing hormonal parameters before and after complex therapy using antihomotoxicological drugs.

Materials and methods. We examined 58 patients aged 45-55 years with a climacteric syndrome on the background of a 2-type diabetes mellitus. Women of the 1st group (n = 28) received only basic therapy according to the National Consensus for the management of patients in menopause with concomitant DM of type 2. Women of the 2nd group (n = 30) were treated with antihomotoxicological drugs against the background of basic therapy.

Results. The proposed complexes positively influenced the hormonal state of patients, and also reduced the severity of climacteric syndrome and psychoemotional component. More effective was a complex that included antihomotoxicological agents, which is confirmed by the dynamics of hormonal parameters.

Conclusion. From the clinical point of view, the obtained results give grounds to recommend these complexes for the correction of hormonal disorders in women with menopausal disorders on the background of type 2 diabetes mellitus.

Key words: climacteric syndrome, diabetes type 2, base therapy, antihomotoxicological agents.

Сведения об авторе

Павловская Марина Александровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01061, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13; тел.: (044) 234-40-62, (096) 415-06-81. E-mail: marynatrnk@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Е.Н. Менопауза при эндокринопатиях (доказательная база) : науч.-практ. руководство / Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян. – М., 2017. – 40 с.
2. Антигомотоксична терапія гінекологічних захворювань: метод. рекомендації / уклад. : С.С. Леуш, Ю.В. Олійник; Київ. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика, Укр. центр наук. мед. інформації та патент.-ліценз. роботи. – К., 2006. – 30 с.
3. Герасимович Е.М. Современный взгляд на терапию климактерических расстройств / Е.М. Герасимович // Рецетт. – 2007. – № 4. – С. 84–88.
4. Кононец А.П. Биорегуляционный подход в терапии дисгормональных нарушений у женщин / А.П. Кононец // Здоровье женщины. – 2015. – № 5. – С. 122–124.
5. Красникова Н.В. Коморбидная патология у женщин в климактерическом периоде / Н.В. Красникова, Г.Н. Шеметова // Пробл. жен. здоровья. – 2013. – № 2. – С. 31–35.
6. Манухин И.Б. Качество жизни и климатерий / И.Б. Манухин, В.Г. Тактаров, С.В. Шмелева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Литтерра, 2015. – 318 с.
7. Патология климактерия: рук. для врачей / под ред. Л.В. Аккер. – М. : Мед. информ. агентство, 2010. – 439 с.
8. Пащенко В.Н. Доказательная база антигомотоксической терапии / В.Н. Пащенко // Фітотерапія. – 2010. – № 2. – С. 87.
9. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : наказ МОЗ України від 15.12.2003 р. № 582. – К., 2003. – 162 с.
10. Татарчук Т.Ф. Комплексна антигомотоксична терапія цефалгічної форми передменструального синдрому / Т.Ф. Татарчук, Т.В. Шевчук // Биол. терапія. – 2004. – № 1. – С. 16–19.
11. Татарчук Т.Ф. Лечение климактерического синдрома у женщин с миомой матки в перименопаузе / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, О.А. Самосийная // Здоровье женщины. – 2005. – № 2. – С. 130–133.
12. Татарчук Т.Ф. Опыт применения антигомотоксических препаратов в лечении ранних климактерических расстройств / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей // Биол. терапія. – 2001. – № 2. – С. 33–37.
13. Юрєнева С.В. Современные подходы к коррекции менопаузальных расстройств / С.В. Юрєнева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 78 с.
14. Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study / T. Muka, E. Aslanaj, N. Avazverdi [et al.] // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60, N 10. – P. 1951–1960.
15. Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause / R.A. Lobo, J.H. Pickar, J.C. Stevenson [et al.] // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 254. – P. 282–290.
16. Deleruyelle L.J. Menopausal symptom relief and side effects experienced by women using compounded bioidentical hormone replacement therapy and synthetic conjugated equine estrogen and/or progestin hormone replacement therapy, Part 3 / L. J. Deleruyelle // Int. J. Pharm. Compd. – 2017. – Vol. 21, N 1. – P. 6–16.
17. Holloway D. Menopause symptom management in the United Kingdom / D. Holloway // Nurs. Clin. North Am. – 2018. – Vol. 53, N 2. – P. 263–277.
18. Karvonen-Gutierrez C.A. Diabetes and menopause / C.A. Karvonen-Gutierrez, S.K. Park, C. Kim // Curr. Diab. Rep. – 2016. – Vol. 16, N 4. – Art. No 20.
19. Somatic-vegetative symptoms evolution in postmenopausal women treated with phytoestrogens and hormone replacement therapy / D.M. i, A. Pallag, C. Iovan [et al.] // Iran J. Public Health. – 2017. – Vol. 46, N 11. – P. 1528–1534.
20. Stuenkel C.A. Menopause, hormone therapy and diabetes / C. A. Stuenkel // Climacteric. – 2017. – Vol. 20, N 1. – P. 11–21.
21. Type II diabetes mellitus and menopause: a multinational study / A. Monterrosa-Castro, J.E. Blümel, K. Portela-Buelvas [et al.] // Climacteric. – 2013. – Vol. 16, N 6. – P. 663–672.

Статья поступила в редакцию 14.06.2018

Клінічна ефективність корекції стану мікробіоти піхви у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я і післяпологовими ускладненнями в анамнезі

В.І. Пирогова, Ю.Р. Фейта, С.О. Шурпяк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Вагінальна флора відіграє винятково важливу роль у функціонуванні репродуктивної системи жінки.

Мета дослідження: оцінювання ефективності та переносимості вагінальних супозиторіїв Флоріка у підтриманні нормального балансу мікробіоти піхви для попередження рецидивів бактеріального вагінозу (БВ), аеробних і змішаних дисбіозів.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 45 жінок репродуктивного віку (від 22 до 35 років) з обтяженим репродуктивним (невиношування вагітності, передчасні пологи) і акушерським (післяпологові гнійно-септичні захворювання) анамнезом.

Результати. Застосування для підтримання нормального балансу мікробіоти піхви і попередження розвитку дисбіотичних процесів після завершення основного курсу лікування БВ і аеробного вагініту вагінальних супозиторіїв Флоріка, які містять спеціально оброблену масу живих молочнокислих бактерій в оптимальній кількості для підтримання здорового балансу мікрофлори жіночої статевої сфери (5×10^7 *Lactobacillus acidophilus* і *Bifidobacterium*), дозволяє знизити частоту рецидивування БВ у 2,9 разу.

Заключення. Частота рецидивування бактеріального вагінозу (БВ) у рутинній клінічній практиці становить 35,0% протягом 6 міс спостереження, що свідчить про необхідність розроблення дієвих заходів з попередження рецидивування дисбіотичних процесів піхви.

Ключові слова: мікробіота піхви, дисбіоз піхви, бактеріальний вагіноз, аеробний вагініт, топічна терапія.

Вагінальна флора відіграє винятково важливу роль у функціонуванні репродуктивної системи жінки [12]. Видовий та кількісний склад мікроорганізмів слизових оболонок регулюється імунною та ендокринною системами. Видові та біологічні особливості мікрофлори піхви зумовлюють неспецифічну (колонізаційну) резистентність репродуктивного тракту. Її захисна дія здійснюється через антагоністичний вплив на патогенну флору, стимуляцію лімфоїдного апарату статевих органів, продукцію біологічно активних речовин, які впливають на загальну та місцеву неспецифічну резистентність організму. Мікроби, які колонізують шкіру та слизові оболонки сечостатевих шляхів, є симбіотичною аутофлорою організму, склад якої відносно постійний, а вплив численних чинників на мікрофлору у нормі є тимчасовим, однак за певних умов може спричинити суттєві зміни стану мікробіоти піхви [5, 8].

У різні періоди життя жінки внаслідок гормональних і інших впливів створюються умови для розвитку дисбіотичних процесів нижнього відділу генітального тракту (фази менструального циклу, дисгормональні незапальні захворювання статевих органів, вагітність, післяабортний і післяпологовий періоди, використання ВМК і КОК, клі-

мактеричний і менопаузальний періоди, антибіотикотерапія) [1, 2, 6, 9].

Надзвичайно важливий захист верхніх відділів генітального тракту забезпечується кислим середовищем піхви (рН=3,8–4,2), яке пов'язане з функціонуванням нормальної мікрофлори, будовою слизової оболонки стінки піхви (багатопшаровий сквамозний епітелій не сприяє розмноженню патогенних мікроорганізмів); здатністю піхви до самоочищення. Активації умовно-патогенних мікроорганізмів і поширенню інфекції перешкоджають властивості вагінальної мікрофлори – створення кислого середовища, продукція перекисів і інших антимікробних речовин, пригнічення адгезії екзогенних мікроорганізмів, активація фагоцитозу і стимуляція імунних реакцій. Захист від поширення екзогенних і ендогенних умовно-патогенних мікроорганізмів реалізується (окрім колонізаційної резистентності нормальної облігатної мікробіоти) також іншими різноманітними біологічними механізмами. Облігатна частина резидентної мікрофлори, яка представлена *Lactobacillus spp.* та *Bifidobacterium spp.*, є тою частиною мікробіоти, що не бере участі у формуванні запальних вогнищ внаслідок відсутності факторів патогенності і створює бактеріальний «буфер», який попереджує колонізацію і поширення екзогенної інфекції. Зміна захисних властивостей ендогенної мікрофлори піхви становить загрозу висхідного інфікування, що може реалізуватися розвитком хронічного ендометриту, запальними захворюваннями органів малого таза, у подальшому – безплідністю, втратами вагітності, несприятливими перинатальними наслідками [4, 13].

Мікроекологія піхви – це складні взаємини між середовищем і її мікрофлорою. Перебуваючи під впливом стероїдних гормонів яєчників, кожен з цих учасників робить свій внесок у підтримання колонізаційної резистентності – сукупності механізмів, що забезпечують стабільність популяційного та кількісного складу компонентів нормального мікробіоценозу. Домінуючою мікрофлорою піхви є *Lactobacillus spp.*, кількість яких у нормі – 10^7 – 10^9 КУО/мл, що становить 95–98% всієї її мікрофлори [6]. Унікальність лактобактерій – це їхні адгезивні властивості, здатність утворювати перекис водню і кислоти, можливість неспецифічної стимуляції місцевого імунітету, що забезпечує колонізаційну резистентність вагінального біотопу.

Для дисбіотичних процесів піхви, зокрема бактеріального вагінозу, характерні не тільки якісні, але й кількісні зміни складу її мікробіоти зі збільшенням загальної кількості мікроорганізмів, переважно за рахунок зростання питомої ваги анаеробних збудників. За рахунок пригнічення росту і життєдіяльності лактобактерій спостерігається порушення середовища піхвового секрету у лужний бік, підвищується концентрація ді- та поліамінів, різних ферментів, органічних кислот, які, руйнуючи захисний шар слизу, зумовлюють адге-

Клініко-лабораторна диференціація аеробного і анаеробного дисбіозів піхви

Ознака	Аеробний вагініт	Бактеріальний вагіноз
Наявність рясних виділень	Так	Так
Специфічний запах	Немає	Так
Тест з КОН	Негативний	Позитивний
Вагінальний рН	Переважає більше 6.5	4.5–6.5
Лейкоцити у виділеннях	Понад 10 у полі зору	Менше 10 у полі зору
Ключові клітини	Немає	Так
Токсичні лейкоцити	Так	Немає

зію і проникнення умовно-патогенних і патогенних бактерій у слизову оболонку піхви [2, 6, 11].

Бактеріальний вагіноз (БВ) є незапальним синдромом полімікробної етіології, який виникає внаслідок зниження кількості/заміщення домінуючих у нормі лактобацил умовно-патогенними і патогенними мікроорганізмами, перш за все – облігатними анаеробами (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Fusobacterium spp.* тощо). На сьогодні БВ не розглядається як інфекція, що передається статевим шляхом, і трактується як дисбіотичний процес. Дисбіоз є синдромом, що характеризується як кількісними, так і якісними змінами у складі топічної мікрофлори з розширенням середовища її перебування, що розвивається у результаті зриву адаптації, порушення захисних і компенсаторних механізмів, наслідки яких можуть проявлятися на клінічному рівні [6].

Діагноз БВ встановлюють за наявності трьох з чотирьох ознак за критеріями Amsel (Amsel et al., 1983) [10]:

- рясні гомогенні виділення з піхви;
- рН середовища піхви >4,5;
- виявлення «ключових» клітин у нативних препаратах (поверхневі клітини вагінального епітелію з адгезивними на них бактеріями);
- позитивний амінний тест (пооява специфічного «рибно-го» запаху після додавання до піхвових виділень розчину гідроксиду калію).

У здорових жінок у нативних препаратах «ключові» клітини не виявляють, є незначна кількість лейкоцитів у полі зору, зниження числа або відсутність паличок Додерлейна.

Під час дослідження забарвлених за Грамом мазків з вагінальних виділень використовують об'єктивні діагностичні системи, у яких враховується мікроскопічна оцінка відносної пропорції бактерійних морфотипів у вагінальному мазку. З них найбільш широко використовують шкалу Ньюджента (Nugent et al.). Діагноз БВ встановлюють при значенні показника ≥ 7 балів, 4–6 балів трактується як проміжний показник, 0–3 бала означає нормальний стан мікробіоти піхви.

Діагностику доповнюють бактеріологічний метод дослідження з визначенням якісного і кількісного складу мікрофлори піхви, молекулярно-біологічний метод – полімеразна ланцюгова реакція з детекцією мікроорганізмів у режимі реального часу (Флороценоз). Усім жінкам з БВ рекомендується тестування на ВІЛ та інші інфекції, які передаються статевим шляхом.

Аеробний вагініт (Aerobic vaginitis, аеробний ендокольпіт) – запальне захворювання піхви, що спричинене аеробною мікрофлорою за різкого зниження або відсутності нормальної лактофлори піхви. Точні причини і механізм розвитку аеробного вагініту достеменно не встановлені, також не відомо, чому в одних випадках відбувається розмноження анаеробної флори і розвиток БВ, а в інших – розвиток аеробного вагініту.

Найбільш частими етіологічними агентами аеробного вагініту є *Escherichia coli*, *Enterococcus ssp.*, (*Streptococci group D*), *GABHS (group A beta-hemolytic streptococci)*, *Staphylococcus aureus*. Важливим ускладненням аеробного вагініту є розвиток запальних захворювань органів малого таза. Окрім того, аеробний вагініт, на думку багатьох дослідників, є більш частою причиною ускладнень вагітності, ніж БВ (хоріоамніоніт, передчасний розрив плодових оболонок, передчасні пологи і низька маса тіла плода при народженні). Основним методом діагностики є мікроскопічне дослідження вагінальних виділень [7].

Відносну цінність для діагностики аеробного вагініту представляє вимірювання вагінального рН, яке у більшості випадків перевищує 6.5. Наявність рясних виділень, зсув рН у лужний бік і відсутність нормальної мікрофлори у деяких випадках вимагає проведення диференціальної діагностики аеробного вагініту щодо БВ (таблиця).

За даними літератури, близько 50% випадків БВ перебігає безсимптомно, а у 25–30% випадків – у формі змішаної вагінальної інфекції [1, 6]. Згідно з існуючими рекомендаціями, обстеженню та лікуванню підлягають всі жінки з клінічною симптоматикою, а також вагітні групи високого ризику за відсутності скарг і явних клінічних проявів з метою зниження ризику розвитку інфекційних ускладнень і акушерської патології.

Принципи лікування БВ і інших дисбіотично-запальних процесів піхви представлені у світових і вітчизняних клінічних рекомендаціях і керівництвах, однак немає одностайної думки щодо засад і методів попередження рецидивів БВ, аеробних і змішаних дисбіозів [3, 5, 8, 9]. Відсутній єдиний погляд на доцільність і обсяг поетапної реабілітації зазначеної верстви жінок, особливо на етапі планування вагітності та за її настання, дискутується питання щодо найбільш ефективних лікарських препаратів для нормалізації стану мікробіоти піхви [1, 4, 11]. Актуальним є вивчення клінічної та мікробіологічної ефективності пероральних і вагінальних препаратів, які містять лактобацили, у відновленні і підтриманні мікробного балансу піхви, що зумовило мету даного дослідження.

Мета дослідження: оцінювання ефективності та переносимості вагінальних супозиторіїв Флоріка у підтриманні нормального балансу мікробіоти піхви для попередження рецидивів БВ, аеробних і змішаних дисбіозів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 45 жінок репродуктивного віку (від 22 до 35 років) з обтяженим репродуктивним (невиношування вагітності, передчасні пологи) і акушерським (післяпологові гнійно-септичні захворювання) анамнезом.

Критерієм включення у дослідження були підтверджені клініко-лабораторні рецидиви БВ та аеробного дисбіозу піхви в анамнезі.

Критерієм виключення з дослідження були вагітність, інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом (урогенітальний хламідіоз, гонорея), фонова патологія шийки матки, тяжка соматична патологія.

Сліпим методом пацієнтки після завершення лікування БВ і аеробного вагініту (пацієнтки з БВ отримували Метронідазол 500 мг перорально 2 рази на добу протягом 7 діб та Метронідазол гель 0,75% 1 аплікатор (5 г) інтравагінально 1 раз на добу протягом 7 діб; пацієнтки з аеробним вагінітом отримували вагінальні супозиторії на основі хлоргексидину двічі на добу протягом 10 днів), відсутність яких на момент включення у дослідження підтверджена клініко-лабораторно, були розподілені на дві групи.

Пацієнтки основної групи (25 жінок) отримували одразу після завершення лікування вагінальні супозиторії Флоріка двічі на добу протягом 10 діб; пацієнтки групи порівняння (20 жінок) жодних лікарських препаратів після завершення основної терапії не отримували. Жінки обох груп вели звичний спосіб життя, обмежень щодо статевих зносин, вживання алкогольних напоїв, використання засобів контрацепції не застосовувались.

Клінічна діагностика включала аналіз скарг, вивчення анамнезу, об'єктивний огляд, огляд шийки матки у дзеркалах, бімануальне дослідження. Ультразвукове трансвагінальне обстеження виконували на апараті Aloka-5500 (Японія) у режимі реального часу. Стан мікробіоти піхви досліджували методом ПЛР у режимі реального часу (Флороценоз), що забезпечує ідентифікацію *Lactobacillus* spp., *Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Veilonella* spp., *Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis and genitalium*, *Ureaplasma (urealyticum and parvum)*, *Candida* spp.

Матеріалом для дослідження слугувало відокремлюване задньобокових склепінь піхви. За співвідношенням аеробних та анаеробних мікроорганізмів визначали тип порушення мікробіоценозу (аеробний, анаеробний та змішаний дисбіоз). Вимірювання рН піхвових виділень проводили офіційними тест-смужками, у додатковій діагностиці використовували діагностику БВ за системою Amsel (Amsel et al., 1983), мікроскопію нативних і забарвлених за Грамом мазків з вагінальних виділень з оцінюванням за шкалою Ньюджента (Nugent et al.).

Спостереження тривало 6 міс. Обстеження проводили під час включення у дослідження, через 3 і 6 міс та додатково у разі появи скарг, що свідчило про рецидив дисбіотичного процесу піхви.

У якості досліджуваного препарату були обрані вагінальні супозиторії Флоріка (виробник АТ «Лекхім-Харків»). Один супозиторій містить не менш ніж 5×10^7 молочнокислих бактерій (*Lactobacillus acidophilus*) та біфідобактерій (*Bifidobacterium*), лактозу, аскорбінову і фолієву кислоти, твердий жир. Флоріка містить спеціально оброблену масу живих молочнокислих бактерій в оптимальній кількості для підтримання здорового балансу мікрофлори жіночої статевої сфери. Молочнокислі бактерії мають високу антагоністичну активність стосовно патогенних і умовно-патогенних мікробів, включаючи шигели, ентеропатогенну кишкову паличку, стафілокок, протей, що визначає можливість використання супозиторіїв Флоріка як додаткового засобу у комплексі лікування вагінітів, БВ, з метою профілактики вагінального дисбіозу під час проведення антибіотикотерапії. Лактоза є живильним середовищем, необхідним для підтримання життєдіяльності *Lactobacillus acidophilus*, які мають пробіотичні властивості, відрізняються високою антагоністичною активністю до

вагінальних патогенів, високу адгезивну активність до клітин слизової оболонки піхви. Завдяки натуральним компонентам у складі (лактоза, аскорбінова і фолієва кислоти) супозиторії вигідно відрізняються відсутністю алергійних та інших небажаних реакцій.

Статистичне оброблення даних проводили з використанням комп'ютерних систем Excel та Statistica for Windows 5.5.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На момент початку дослідження у всіх пацієнток обох груп встановлено стан нормоценозу піхви. Скарг не висловлювала жодна пацієнтка.

Через 3 міс рецидив скарг на появу надмірних виділень висловлювали 1 (4,0%) пацієнтка основної групи і 5 (25,0%) – групи порівняння. Спектр виділених мікроорганізмів під час дослідження за системою Флороценоз у даних пацієнток був представлений *Lactobacillus* spp. у кількості 10^4 (50,80%), *Enterobacteriaceae* spp. (33,3%), *Streptococcus* spp. (33,3%), *Staphylococcus* spp. (16,7%), *Gardnerella vaginalis* (66,7%), *Prevotella bivia* (16,7%), *Eubacterium* spp. (16,7%), *Fusobacterium* spp. (16,7%), *Mobiluncus* spp. (50,0%), *Peptostreptococcus* spp. (83,3%), *Mycoplasma hominis* у титрі 10^3 (16,7%), *Ureaplasma urealyticum* 10^2 (16,7%) за переважання анаеробних мікроорганізмів. У жодному випадку під час обстеження не були виявлені *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Через 6 міс спостереження за даними Флороценозу у 21 (84,0%) жінки основної групи діагностовано нормоценоз, у 2 (8,0%) – помірний анаеробний дисбіоз, в 1 (4,0%) – виражений анаеробний дисбіоз, в 1 (4,0%) – змішаний дисбіоз з наявністю *Candida* spp. У той самий час у групі порівняння через 6 міс нормоценоз виявлено тільки у 13 (65,0%) жінок ($p < 0,05$), у 2 (10,0%) – помірний анаеробний дисбіоз, у 5 (25,0%) – виражений анаеробний дисбіоз ($p < 0,05$ порівняно з основною групою).

У жодному випадку застосування вагінальних супозиторіїв Флоріка не зафіксовано алергійних реакцій, проявів подразнення слизової оболонки піхви і інших побічних ефектів. Загальна ефективність попередження розвитку дисбіотичних процесів піхви у разі застосування вагінальних супозиторіїв Флоріка становила 84,0%, рецидив БВ підтверджено клініко-лабораторно у 3 (12,0%) пацієнток, тоді як за відсутності застосування препаратів для підтримання нормального балансу мікробіоти піхви і попередження розвитку дисбіотичних процесів після завершення основного курсу лікування рецидив БВ зафіксовано у 7 (35,0%) випадках ($p < 0,05$), що відповідає літературним даним щодо частоти рецидивування БВ.

ВИСНОВКИ

Частота рецидивування бактеріального вагінозу (БВ) при застосуванні рутинної клінічної практики становить 35,0% випадків протягом 6 міс спостереження, що свідчить про необхідність розроблення дієвих заходів з попередження рецидивування дисбіотичних процесів піхви.

Застосування для підтримки нормального балансу мікробіоти піхви і попередження розвитку дисбіотичних процесів після завершення основного курсу лікування вагінальних супозиторіїв Флоріка, які містять спеціально оброблену масу живих молочнокислих бактерій в оптимальній кількості для підтримання здорового балансу мікрофлори жіночої статевої сфери (5×10^7 *Lactobacillus acidophilus* і *Bifidobacterium*), дозволяє знизити частоту рецидивування БВ у 2,9 разу.

Клиническая эффективность коррекции состояния микробиоты влагалища у женщин с нарушениями репродуктивного здоровья и послеродовыми осложнениями в анамнезе
В.И. Пирогова, Ю.Р. Фейта, С.А. Шурпяк

Вагинальная флора играет важную роль в функционировании репродуктивной системы женщины.

Цель исследования: оценка эффективности и переносимости вагинальных суппозиториев Флорика в поддержании нормального баланса микробиоты влагалища для предупреждения рецидивов бактериального вагиноза (БВ), аэробного и смешанного дисбиозов влагалища.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 45 женщин репродуктивного возраста (от 22 до 35 лет) с отягощенным репродуктивным (невынашивание беременности, преждевременные роды) и акушерским (послеродовые гнойно-септические заболевания) анамнезом.

Результаты. Применение для поддержания нормального баланса микробиоты влагалища и предупреждения развития дисбиотических процессов после завершения основного курса лечения БВ и аэробного вагинита вагинальных суппозиториев Флорика, которые содержат специально обработанную массу живых молочнокислых бактерий в оптимальном количестве для поддержания здорового баланса микрофлоры женской половой сферы (5×10^7 Lactobacillus acidophilus и Bifidobacterium), позволяет снизить частоту рецидивирования БВ в 2,9 раза.

Заключение. Частота рецидивирования БВ в рутинной клинической практике составляет 35,0% в течение 6 мес наблюдения, что свидетельствует о необходимости разработки действенных мер по предупреждению рецидивирования дисбиотических процессов влагалища.

Ключевые слова: микробиота влагалища, дисбиозы влагалища, бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, топическая терапия.

Clinical efficiency of correction of the state of vaginal microbiota in women with disorders of reproductive health and the postpartum purulent-septic complications in anamnesis
V. Pyrohova, Yu. Feita, S. Shurpyak

Vaginal flora plays an important role in the functioning of the reproductive system.

The objective: was to evaluate the efficacy and tolerability of vaginal suppositories of Florica (producer «Lekhim-Kharkiv») in maintaining a normal balance of vaginal microbiota to prevent recurrences of bacterial vaginosis, aerobic and mixed vaginal dysbiosis.

Materials and methods. 45 women of reproductive age (from 22 to 35 years) with burdened reproductive (miscarriage, premature birth) and obstetric (postpartum purulent-septic diseases) history were under observation.

Results. Application to maintain a normal balance of the vaginal microbiota and prevent the development of dysbiotic processes after the completion of the main course of treatment of BV and aerobic vaginitis of vaginal suppositories Florica, which contain a specially treated mass of live lactic bacteria in optimal quantities to maintain a healthy balance of the microflora of the female sexual sphere (5×10^7 Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium) allows to reduce the frequency of recurrence of BV in 2.9 times.

Conclusion. The frequency of recurrence of BV in routine clinical practice is 35.0% during 6 months of observation, which indicates the need to develop effective measures to prevent the recurrence of vaginal dysbiotic processes.

Key words: vaginal microbiota, vaginal dysbiosis, bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, topical therapy.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua
 orcid.org/0000-0002-1205-6365

Шурпяк Сергей Александрович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69
 orcid.org/0000-0002-5445-6375

Фейта Юлия Руслановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Белкіна О.В., Цинько Н.І., Ломакіна О.І., Олешко В.Ф. Дисбіотичні порушення піхви на тлі невиношування вагітності // Перспективи медицини та біології. – 2010; 2(1, додаток): 48–49.
- Гнатко О.П. Бактеріальний вагіноз у вагітних // Сімейна медицина. – 2010; 2: 32–35.
- Грищенко О.В., Лахно І.В., Дудко В.Л. Выбор метода терапии и лекарственной формы препарата для лечения пациенток с вагинальным дисбиозом // Здоровье женщины. – 2010; 4 (50):86–88.
- Доброхотова Ю.Э. Невиносивание беременности: инфекционные факторы // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2013; 5 (69):32–37.
- Захарова Т.В., Волков В.Г. Коррекция нарушений вагинальной микрофлоры при бактериальных вагинозах, неспецифических вагинитах // Акушерство та гинекология. – 2010; 5:102–106.
- Кира ЕФ. Бактериальный вагиноз // Медицинское информационное агентство. – 2012: 472 с.
- Ворошилина Е.С. Современные возможности диагностики бактериального вагиноза: исследование количественного и качественного состава сложных микробных сообществ // Микробиология. – 2011; 13: 70–74.
- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. – 688 с.
- Тирская Ю.И., Баринев С.В., Долгих Т.И. и др. Профилактика развития послеродового эндометрита у родильниц группы инфекционного риска // Акушерство и гинекология. – 2013; 3: 75–79.
- Amsel R. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am. J. Med. 1983; 74 (1): 14–22.
- Larsson P.G. Bacterial vaginosis. Transmission, role in genital tract infection and pregnancy outcome: an enigma. APMIS. 2015; 113 (4):233–245.
- Nappi R.E., Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, views and Attitudes (viva) results from an international survey. Climacteric. 2012; 15: 36–44.
- Sharma H., Tal R., Clark N.A., Segars J.H. Microbiota and pelvic inflammatory disease. Semin. Reprod. Med. 2014; 32 (1): 48–49.

Статья поступила в редакцию 25.06.2018

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.

Результативність контрольованої стимуляції овуляції у жінок зі зниженим оваріальним резервом

Т.А. Продан, Н.О. Данкович, О.М. Бабенко

Медичний центр «Мати та дитина», м. Київ

Мета дослідження: вивчення результативності контрольованої стимуляції овуляції (КСО) у жінок зі зниженим оваріальним резервом різної етіології.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети було проведено проспективний аналіз результатів КСО у 60 пацієнток зі зниженим оваріальним резервом. Усі пацієнтки були розподілені на дві групи: у 1-у групу увійшли пацієнтки зі зниженим оваріальним резервом у зв'язку з наявністю оперативних втручань на яєчниках у минулому (n=30), у 2-у групу – без таких у минулому (n=30). У межах дослідження оцінювали тривалість стимуляції, кількість отриманих фолікулів та яйцеклітин.

Результати. Кількість отриманих фолікулів була вірогідно (майже у 2 рази) вищою у пацієнток 1-ї групи (p<0,05). У жінок з оперованим яєчником було отримано у середньому 8–9 фолікулів та 2–3 яйцеклітини, тоді як за зниженого оваріального резерву без оперативних втручань – лише 4–5 фолікулів та 1–2 яйцеклітини.

Заключення. У проведеному проспективному дослідженні встановлено, що у жінок зі зниженим оваріальним резервом ефективність КСО залежить у першу чергу від етіологічного чинника зменшення кількості антральних фолікулів.

Ключові слова: оваріальний резерв, оперовані яєчники, контрольована стимуляція овуляції.

Одна з актуальних медико-соціальних проблем сьогодні – безплідний шлюб. В останні десятиліття у розвинутих країнах світу зростає кількість подружніх пар, які зіткнулися з цією проблемою [1]. Згідно з медичною статистикою, 20% всіх подружніх пар не мають природної здатності до народження дитини. Це означає, що сьогодні кожна п'ята сім'я в Україні безплідна. У той самий час проблема безплідності зараз здебільшого вирішується завдяки успіхам репродуктивної медицини і розвитку допоміжних репродуктивних технологій [2, 3].

Основним і невід'ємним етапом екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) є контрольована оваріальна стимуляція (КОС). У результаті проведення терапії гонадотропінами існують варіанти негативних наслідків: синдром гіперстимуляції яєчників і недостатня відповідь яєчників (НВЯ) [4]. Частота припинення циклу, де причиною є НВЯ, становить від 11 до 24%, а при повторних циклах – більше 45%. У разі досягнення етапу ембріотрансферу частота вагітності коливається від 3 до 16% і іноді досягає 21% [4,5]. Дані огляду літератури щодо прогнозу оваріальної відповіді свідчать про те, що пропонувані сьогодні скринінгові тести не мають специфічності [6]. Очевидно, що ідеальним тестом є відповідь яєчників при терапії гонадотропінами, а НВЯ – це нездатність тканин яєчника відповідно реагувати на будь-яке стимулювання незалежно від потужності індукції [7]. Етіологія НВЯ досконально не вивчена [5, 8]. Вважається, що основним фізіологічним субстратом цього феномена є зменшення яєчникового резерву [1]. Відомими факторами, які негативно впливають на яєчни-

ковий резерв, є пізній репродуктивний вік жінки і оперативні втручання на яєчниках і маткових трубах [1,9]. Залишаються нез'ясованими багато аспектів лікувальної тактики у жінок з НВЯ. Практично єдиним методом корекції НВЯ вважається модифікація протоколів проведення КОС [1]. Для поліпшення яєчничкової відповіді у поганих відповідачів пропонують різні режими стимуляції: використання коротких протоколів стимуляції, зменшення дози агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ), використання антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ант-ГнРГ) та інше [10].

Мета дослідження: вивчення результативності контрольованої стимуляції овуляції у жінок зі зниженим оваріальним резервом різної етіології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено проспективний аналіз результатів КОС у 60 пацієнток зі зниженим оваріальним резервом, які проходили лікування безплідності у медичному центрі «Мати та дитина». Критерієм включення у дослідження був рівень антимюллерова гормону нижче 1,0 нг/мл у жінок репродуктивного віку. Усі пацієнтки були розподілені на дві групи: у 1-у групу увійшли жінки зі зниженим оваріальним резервом у зв'язку з наявністю оперативних втручань на яєчниках у минулому (n=30), у 2-у групу – без таких у минулому (n=30). Критеріями виключення з дослідження були: наявність інших причин безплідності (чоловічий фактор, ендометріоз, запальні захворювання).

З метою проведення КОС пацієнткам обох груп призначали 1 ін'єкцію корифолітропіну альфа. Препарат застосовували у формі одноразової підшкірної ін'єкції у черевну стінку на початку фолікулярної фази менструального циклу у дозі 150 мкг. Починаючи з 6-го або 7-го дня стимуляції (залежно від реакції яєчників), жінкам обох груп починали введення ант-ГнРГ для запобігання передчасним викидам лютеїнізуючого гормону (ЛГ). У межах даного дослідження використовували ганіреліксу ацетат 0,25 мг (у перерахуванні на вільну основу) у 0,5 мл водного розчину підшкірно.

Жінкам основної групи через 7 днів після ін'єкції препарату корифолітропіну альфа за необхідності (2–3 дні) продовжували стимуляцію щоденними ін'єкціями рФСГ у дозі 150 МО до досягнення критеріїв ініціації остаточного дозрівання ооцитів (діаметр фолікулів ≥ 17 мм). У разі досягнення щонайменше 3 фолікулів розміром 17 мм пацієнтці вводили препарат хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) 5000 МО внутрішньом'язово. Через 36 год після уведення ХГЛ під контролем ультразвуку в умовах операційної проводили трансвагінальну пункцію фолікулів за стандартною методикою.

У межах дослідження оцінювали тривалість стимуляції, кількість отриманих фолікулів та яйцеклітин.

Оброблення даних проводили з використанням методів варіаційної статистики, рангового критерію Манна–Уїтні, χ^2 -критерію і точного критерію Фішера.

Результаты контрольной стимуляции яичников в обстеженных жінок

Показник	1-а группа, n=30	2-а группа, n=30
Період стимуляції, дїб	10,75±0,04	11,03±0,03
Кількість фолікулів	8,15±0,77	4,39±0,65*
Кількість зрілих ооцитів	1,75±0,12	2,87±0,19*

Примітка. * – Різниця між групами статистично вірогідна, $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених пацієнток був вище у 2-й групі – він становив $29,48 \pm 1,14$ і $32,89 \pm 1,75$ року відповідно у 1-й та 2-й групах, але зазначена різниця не була статистично вірогідною ($p > 0,05$). Зареєстрована тенденція, можливо, пов'язана з тим, що зниження овариального резерву фізіологічно відбувається з віком за відсутності додаткових факторів впливу на фолікулярний запас яєчників [11].

Між групами не зареєстровано статистично значущих відмінностей за соціальним станом та соматичним анамнезом ($p > 0,05$). У той самий час обстежені групи мали відмінності у структурі захворювань репродуктивного тракту, що було зумовлено критеріями відбору пацієнток. Усі жінки 1-ї групи мали оперативні втручання на яєчниках, а саме: однобічна цистектомія виконана у 22 (73,33%), резекція яєчників – у 6 (20,0%) та однобічна аднексектомія – у 2 (6,67%) пацієнток.

Аналіз репродуктивного анамнезу виявив вірогідні відмінності між пацієнтками: майже половина обстежених з операціями на яєчниках мала вагітності у минулому (14 жінок – 46,67%), тоді як при зниженому овариальному резерві таких було вірогідно менше (5 – 16,67; $p < 0,05$).

Основні показники гормонального статусу у всіх обстежених були у межах норми й не відрізнялись між групами ($p > 0,05$) за виключенням рівнів фолікулостимулювального гормону (ФСГ). Його концентрація у жінок 1-ї групи була достовірнішою вище за такий показник у жінок 2-ї групи ($7,15 \pm 0,49$ порівняно з $11,32 \pm 0,76$ відповідно; $p < 0,05$).

Ультразвукове дослідження не виявило патологічних утворень органів малого таза. Кількість антральних фолікулів

(КАФ) у групах відрізнялась і становила 8–10 на один неоперований яєчник у 1-й групі ($8,45 \pm 0,76$), тоді як у оперованому яєчнику вона становила $5,32 \pm 0,48$, а у 2-й групі була ще нижче ($3,84 \pm 0,37$). Отже, у середньому КАФ у жінок з оперованими яєчниками була майже у 2 рази більше ($p < 0,05$).

Усім жінкам після повного клініко-лабораторного обстеження на 2–3-й день менструального циклу виконували УЗД органів малого таза й за відсутності патологічних утворень у яєчниках, структурних змін ендометрія та його товщини не більше 3,5 мм починали стимуляцію суперовуляції. Середня тривалість стимуляції (таблиця) в обох групах суттєво не відрізнялась й становила $10,75 \pm 0,04$ доби та $11,03 \pm 0,03$ доби відповідно ($p > 0,05$).

Кількість фолікулів перед трансвагінальною пункцією була вірогідно (майже у 2 рази) вищою у пацієнток 1-ї групи ($p < 0,05$). Так, якщо у жінок з оперованими яєчником було у результаті КОС отримано у середньому 8–9 фолікулів та 2–3 зрілих ооцити, то за зниженого овариального резерву без оперативних втручань – лише 4–5 фолікулів та 1–2 зрілих ооцити.

Отже, проведене проспективне дослідження встановило, що у жінок зі зниженим овариальним резервом ефективність КОС залежить у першу чергу від етіологічного чинника зменшення кількості антральних фолікулів.

ВИСНОВКИ

Подальший пошук з метою підвищення результативності лікування безплідності у жінок зі зниженим овариальним резервом доцільно проводити у напрямку використання донорських ооцитів та підвищення частоти імплантації.

Результативність контролюваної стимуляції овуляції у жінок со сниженим овариальним резервом

T.A. Prodan, N.A. Dankovich, O.M. Babenko

Цель исследования: изучение результативности контролируемой стимуляции овуляции (КСО) у женщин со сниженным овариальным резервом различной этиологии.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели был проведен проспективный анализ результатов КСО у 60 пациенток со сниженным овариальным резервом. Все пациентки были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли пациентки со сниженным овариальным резервом в связи с наличием оперативных вмешательств на яичниках в прошлом ($n=30$), во 2-ю группу – без таковых в прошлом ($n=30$). В рамках исследования оценивали длительность стимуляции, количество полученных фолликулов и яйцеклеток.

Результаты. Количество полученных фолликулов было достоверно (почти в 2 раза) выше у пациенток 1-й группы ($p < 0,05$). У женщин с оперированными яичниками было получено в среднем 8–9 фолликулов и 2–3 яйцеклетки, тогда как при сниженном овариальном резерве без оперативных вмешательств – лишь 4–5 фолликулов и 1–2 яйцеклетки.

Заключение. В проведенном проспективном исследовании установлено, что у женщин со сниженным овариальным резервом эффективность КСО зависит в первую очередь от этиологического фактора уменьшения количества антральных фолликулов.

Ключевые слова: овариальный резерв, оперированные яичники, контролируемая стимуляция овуляции.

Effectiveness of controlled ovulation stimulation in women with low ovarian reserve

T.A. Prodan, N.O. Dankovich, O.M. Babenko

The objective: of the investigation was to study the effectiveness of controlled ovulation stimulation (COS) in women with low ovarian reserve of various etiologies.

Materials and methods. To achieve this goal, a prospective analysis of the results of COS in 60 patients with a reduced ovarian reserve was carried out. All patients were divided into 2 groups: the first group included patients with ovarian reserve reduction due to the presence of surgical interventions on the ovaries ($n=30$), the second group - without operation on reproductive organs in the past ($n=30$). Within the framework of the study, the duration of stimulation, the number of follicles and oocytes obtained were estimated.

Results. The number of follicles obtained was significantly (almost 2 times) higher in patients of the 1-st group ($p < 0,05$). Namely: in women with operated ovaries it were an average 8–9 follicles and 2–3 oocytes was obtained, whereas in patients with low ovarian reserve without surgery – only 4–5 follicles and 1–2 oocytes.

Conclusions. A prospective study showed that in women with a reduced ovarian reserve the effectiveness of COS depends primarily on the etiologic factor of reducing the number of antral follicles.

Key words: ovarian reserve, operated ovaries, controlled ovulation stimulation.

Сведения об авторах

Продан Татьяна Анатольевна – МЦ «Мать и дитя», 04114, г. Киев, ул. Макеевская, 8; тел.: (067) 465-97-65, (044) 251-32-51.
E-mail: t.prodan@mdclinics.com.ua

Данкович Наталия Александровна – МЦ «Мать и дитя», 04114, г. Киев, ул. Макеевская, 8; тел.: (044) 251-32-51.
E-mail: n.dankovich@mdclinics.com.ua

Бабенко Оксана Михайловна – МЦ «Мать и дитя», 04114, г. Киев, ул. Макеевская, 8; тел.: (044) 251-32-51.
E-mail: o.babenko@mdclinics.com.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авраменко Н.В. Аспекты репродуктивного здоровья Украины / Н.В. Авраменко, Д.Е. Барковский // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 71–73.
2. Чайка В.К. Опыт лечения бесплодия методом ЭКО и ПЭ по абсолютным показаниям за бюджетные средства / В.К. Чайка, В.В. Луцки, И.К. Акимова, М.В. Попова // Жіночий лікар. – 2007. – № 3. – С. 13.
3. Пиріг Л. Здоров'я населення України та його охорона / Пиріг Л. // Матеріали XI Конгресу світової федерації лікарських товариств 28–30.08.2006 р. – Полтава: Друкар, 2006. – С. 5–13.
4. Щербина Н.А. Оценка возрастных изменений овариального резерва у женщин с бесплодием / Н.А. Щербина, О.Г. Градиль // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 2 (62). – С. 140–144.
5. An initial low response predicts poor outcome in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection despite improved ovarian response in consecutive cycles / Z. Veleva, Ilkka Y. Järvelä, Sinikka Nuojua-Huttunen [et al.] // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 83. – P. 1384–1390.
6. Боярский К.Ю. Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция (обзор литературы) / К.Ю. Боярский // Проблемы репродукции. – 2002. – № 1. – С. 36–43.
7. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome / F.J. Broekmans, J. Kwee, D.J. Hendriks [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2006. – Vol. 12. – P. 685–718.
8. Outcome of in vitro fertilization / embryo transfer according to age in poor responders with elevated baseline serum follicle stimulation hormone using minimal or no gonadotropin stimulation / M.L. Check, J.H. Check, C. Wilson [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 31 (3). – P. 183–184.
9. Куприянова И.И., Петров И.А., Тихоновская О.А., Фатеева А.С., Логвинов С.В. Состояние овариального резерва после операций на маточных трубах // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23954>
10. Outcome of in vitro fertilization / embryo transfer according to age in poor responders with elevated baseline serum follicle stimulation hormone using minimal or no gonadotropin stimulation / M.L. Check, J.H. Check, C. Wilson [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 31 (3). – P. 183–184.
11. Reprod Med Biol. 2017 Sep 18;16(4):364-373. Age-specific serum anti-Müllerian hormone concentration in Japanese women and its usefulness as a predictor of the ovarian response. Asada Y, Morimoto Y, Nakaoka Y, Yamasaki T, Suehiro Y, Sugimoto H, Yoshida M, Irahara M.

Статья поступила в редакцию 05.06.2018

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

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», г. Киев

Продолжение. Начало в «Здоровье женщины», №4 2018

В статье освещены рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации (European Thyroid Association) по диагностике и лечению субклинического тиреотоксикоза (2015). Определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) может помочь в диагностике целого ряда патологических состояний: артериальной гипертензии, мерцательной аритмии, фибрилляции предсердий, снижения минеральной плотности костной ткани, нарушения менструального цикла, бесплодия, которые требуют специфического лечения при выявлении нарушений гормонального статуса (субклинический, манифестный) с учетом возраста пациента.

Диагностика эндогенного субклинического гипертиреоза (ЭСГ) основывается исключительно на результатах лабораторных исследований, а не клинических критериях. ЭСГ определяется при наличии субнормального уровня ТТГ на фоне нормальных уровней свободного тироксина (Т4св), общего трийодтиронина (Т3общ) и/или свободного трийодтиронина (Т3св). Выделяют две категории ЭСГ: 1-я степень – уровень ТТГ 0,1–0,39 мМЕ/л; 2-я степень – уровень ТТГ <0,1 мМЕ/л. Уровни Т4св и Т3св, как правило, находятся в пределах средне-высоких значений при субклиническом уровне ТТГ и могут помочь дифференцировать ЭСГ от манифестного гипертиреоза.

Рекомендовано исследование уровня ТТГ как тест первого уровня для диагностики субклинического тиреотоксикоза. При выявлении низкого уровня ТТГ необходимо исследовать уровень Т4св, Т3св или связанного трийодтиронина. Больные с первично субнормальным уровнем ТТГ при концентрации гормонов щитовидной железы в пределах или на верхней границе нормального диапазона должны быть обследованы через 2–3 мес.

Рекомендуется выполнить скintiграфию и по возможности 24-часовой тест поглощения радиоактивного йода при наличии 2-й степени ЭСГ у пациента 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 ТТГ могут подтвердить аутоиммунную этиологию индуцированного гипертиреоза.

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

Третий уровень исследования: установить объем необходимого лечения

8. Компьютерная томография без контраста или магнитно-резонансная томография должны быть использованы для оценки компрессии дыхательных путей у пациентов с большим многоузловым зобом и соответствующими симптомами и признаками (1/+++).

Рекомендации по клинической оценке пациентов с эндогенным субклиническим гипертиреозом (ЭСГ) перед началом лечения

Третий уровень исследований: оценить риски, связанные с ЭСГ

9. Электрокардиография (ЭКГ), Холтеровское мониторирование ЭКГ и доплеровская эхокардиография рекомендуются с целью оценки сердечного ритма, морфологии сердца и сосудов отдельным пациентам со 2-й степенью ЭСГ (пациентам с аритмией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью (СН) (1/+00).

10. Исследование минеральной плотности костной ткани и, возможно, биохимических маркеров костного обмена должны быть проведены отдельным пациентам со 2-й степенью ЭСГ (женщины в постменопаузе, пациенты пожилого возраста и больные с факторами риска остеопороза) (1/+00).

Рекомендации по ведению пациентов в возрасте старше 65 лет с ЭСГ и низким или неопределяемым уровнем тиреотропного гормона (ТТГ)

11. Лечение ЭСГ рекомендуется пациентам в возрасте старше 65 лет при 2-й степени ЭСГ для снижения рисков, связанных с некомпенсированным ЭСГ 2-й степени (то есть прогрессирование до манифестного гипертиреоза, повышение общей смертности, смертность от ИБС, фибрилляция предсердий, переломы бедра без перелома позвоночника) (1/++0).

12. Лечение симптоматических и бессимптомных пациентов в возрасте старше 65 лет с 1-й степенью ЭСГ можно считать оправданным, чтобы предотвратить риск фибрилляции предсердий (2/+00). Учитывая потенциальный риск сердечно-сосудистых осложнений, мы считаем, что лечение 1-й степени ЭСГ необходимо пациентам старше 65 лет с сопутствующими заболеваниями сердца, сахарным диабетом, почечной недостаточностью, предыдущим инсультом или транзиторными ишемическими атаками, дилатацией левого предсердия, факторами риска развития инсульта, СН, ИБС, заболеваниями клапанов сердца, патологии коронарных или периферических артерий (2/+00).

Рекомендации по ведению пациентов моложе 65 лет с ЭСГ и низким или неопределяемом уровнем ТТГ

13. Мы рекомендуем лечение пациентов моложе 65 лет со 2-й степенью ЭСГ при стойком снижении уровня ТТГ и/или симптомами избытка гормона щитовидной железы (ЩЖ), особенно если упорно определяются АТ-рТТГ и/или повышен захват по данным скintiграфии (2/+00). Лечение ЭСГ может улучшить качество жизни и снизить высокий риск прогрессирования заболевания у данных пациентов. Пациентам с симптомами тиреотоксикоза могут быть назначены селективные β-блокаторы и/или методы лечения, направленные на коррекцию функции ЩЖ (2/+00). Доза β-блокатора определяется частотой сердечных сокращений (2/+00).

14. Рекомендуем лечение больных со 2-й степенью ЭСГ и сердечно-сосудистыми факторами риска или сопутствующими заболеваниями (1/+00).

15. Лечение ЭСГ у бессимптомных пациентов моложе 65 лет с низким, но определяемым ТТГ (1-я степень ЭСГ) не рекомендуется (нет доказательств о преимуществах лечения; 2/+00). Такие пациенты должны находиться под наблюдением из-за низкого риска прогрессирования до манифестного гипертиреоза, возможности спонтанной ремиссии ЭСГ и слабой доказательной базы относительно неблагоприятных исходов для здоровья в этой группе лиц.

16. Наблюдение рекомендуется пациентам с 1-й степенью ЭСГ при отсутствии ультразвуковых и скинтиграфических признаков патологии ЩЖ, нормальной частотой сердечного ритма по данным ЭКГ, нормальной плотностью костной ткани и при отсутствии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза (1/+00).

17. Уровни ТТГ, свободного тироксина (Т4св), общего трийодтиронина (Т3общ) или свободного трийодтиронина (Т3св) должны быть оценены каждые 6–12 мес у пациентов с ЭСГ, которые не получают лечения, или в случае появления симптоматики (1/+00).

Рекомендации по лечению ЭСГ в соответствии с этиологией

18. Тиреостатические препараты должны быть средством первого выбора у пациентов в возрасте моложе 65 лет с болезнью Грейвса и 2-й степенью ЭСГ и у пациентов старше 65 лет с болезнью Грейвса и 1-й степенью ЭСГ, поскольку ремиссия ЭСГ после 12–18 мес лечения тиреостатическими препаратами достигает 40–50% (1/+00). Терапия радиоактивным йодом показана, если есть непереносимость тиреостатических препаратов, в случае рецидива заболевания и у пациентов с заболеваниями сердца (1/+00).

19. Лечение тиреостатическими препаратами или радиоактивным йодом рекомендуется пациентам с болезнью Грейвса и 2-й степенью ЭСГ, пациентам старше 65 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, потому что у этой категории пациентов высок риск их декомпенсации (1/+00).

20. Терапия радиоактивным йодом или хирургическое вмешательство должны быть предпочтительным вариантом у пациентов старше 65 лет с 1-й и 2-й степенью ЭСГ вследствие многоузлового токсического зоба или тиреотоксической аденомы, потому что у этих пациентов ЭСГ имеет стойкий характер. Кроме того, 2-я степень ЭСГ может прогрессировать до манифестного гипертиреоза после чрезмерного потребления йода (1/+++). В случаях невозможности назначения радиоактивного йода невозможно (например, престарелым пациентам хосписов и/или при большом зобе и сопутствующей тяжелой патологии, и/или при симптомах компрессии), вариантом лечения может быть прием низких доз тиреостатиков на протяжении всей жизни (2/+00).

21. Хирургическое лечение рекомендуется пациентам с ЭСГ в сочетании с большим зобом, симптомами компрессии, сопутствующим гиперпаратиреозом или при подозрении на злокачественное новообразование ЩЖ (1/+++). Тотальная тиреоидэктомия является операцией выбора при наличии тех или иных факторов, препятствующих назначению радиоактивного йода, при 2-й степени ЭСГ (1/+++).

Тесты, рекомендованные Синэво:

Пакет № 2 (Тиреоидный: ТТГ, Т3св., Т4св.) (Тиреотропный гормон (ТТГ); Тироксин свободный (Т4 свободный); Трийодтиронин свободный (Т3 свободный)) / 1096
Рецепторы ТТГ, антитела IgG (АТрТТГ) / 1106

Рекомендации по предотвращению потенциальных неблагоприятных эффектов лечения ЭСГ

22. Низкие дозы тиамазола (5–10 мг/день) следует применять для быстрого восстановления эутиреоза у пациентов с ЭСГ (1/+00). Пациенты должны быть проинформированы о побочных эффектах тиамазола (1/+00). Общий анализ крови и оценка уровня печеночных трансаминаз должны быть проведены перед началом лечения тиамазолом (1/+00).

23. Целью лечения радиоактивным йодом является достижение эутиреоидного состояния (на фоне заместительной терапии L-T 4 или без нее) (1/+00).

24. Предварительное лечение тиамазолом перед терапией радиоактивным йодом или хирургическим лечением может рассматриваться у пациентов старше 65 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями (фибрилляция предсердий, ИБС, СН), а также у пациентов с повышенным риском их декомпенсации в связи с утяжелением гипертиреоза, хотя данные, подтверждающие это предложение, отсутствуют (2/+00). В случае назначения в этой ситуации тиамазола рекомендуется увеличение обычной дозы радиоактивного йода на 10–15% (1/+++).

25. Перед проведением терапии радиоактивным йодом необходима оценка риска прогрессирования орбитопатии (курильщика, значительное повышение уровня Т3св и АТ-рТТГ) (1/+00). Профилактика глюкокортикоидами рекомендуется пациентам с клинически явной орбитопатией и курильщикам (1/+00).

26. В соответствии с рекомендациями Американского колледжа кардиологов/Американской Ассоциации Сердца мы предлагаем, чтобы первой линией лечения фибрилляции предсердий и СН у пациентов с нарушением функции ЩЖ было восстановление эутиреоидного состояния, поскольку на фоне гипертиреоза большинство кардиотропных препаратов малоэффективно. Лечение ЭСГ тиреостатическими препаратами должно быть первой линией терапии у пациентов пожилого возраста со 2-й степенью ЭСГ, осложненной фибрилляцией предсердий и/или СН, для получения спонтанного восстановления синусового ритма (1/+00).

27. Необходима профилактика тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий вследствие ЭСГ. Американская Ассоциация Сердца рекомендует пациентам с ЭСГ и фибрилляцией предсердий поддерживать показатель международного нормализованного отношения (МНО) в интервале 2,0–3,0 (1/+00).

28. После терапии радиоактивным йодом необходимо достаточно частое обследование функции ЩЖ на протяжении первого года и далее ежегодно для оценки нормализации функции ЩЖ или риска развития гипотиреоза (1/+00).

29. После терапии радиоактивным йодом или тиреоидэктомии при развитии гипотиреоза показана заместительная терапия L-тироксином (1/+++).

30. При хирургическом лечении болезни Грейвса следует отдавать предпочтение тиреоидэктомии, чтобы предотвратить сохранение или рецидив заболевания, наблюдающиеся после частичной резекции ЩЖ. В случае солитарных автономных узловых образований может быть предпринята гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка. Тиреоидэктомия должна выполняться у пациентов с токсичными многоузловым зобом, с частотой рецидива <1% (1/+00).

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво

Субклинний гіпертиреоз: діагностичні критерії та 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 (ТТГ) може допомогти у діагностиці цілої низки патологічних станів: артеріальної гіпертензії, миготливої аритмії, фібриляції передсердь, зниження мінеральної щільності кісткової тканини, порушення менструального циклу, безпліддя, які вимагають специфічного лікування у разі виявлення порушень гормонального статусу (субклінічний, маніфестний) з урахуванням віку пацієнта.

Діагностика ендегенного субклінічного гіпертиреозу (ЕСГ) ґрунтується виключно на результатах лабораторних досліджень, а не клінічних критеріях. ЕСГ визначається у разі наявності субнормального рівня ТТГ на тлі нормальних рівнів вільного тироксину (Т4віль), загального трийодтироніну (Т3заг) і/або вільного трийодтироніну (Т3віль). Розрізняють дві категорії ЕСГ: 1-й ступень – рівень ТТГ 0,1–0,39 мМО/л; 2-й ступень – рівень ТТГ <0,1 мМО/л. Рівні Т4віль і Т3віль, як правило, знаходяться у межі середньовисоких значень при субклінічному рівні ТТГ і можуть допомогти диференціювати ЕСГ від маніфестного гіпертиреозу. Рекомендоване дослідження рівня ТТГ як тест першого рівня для діагностики субклінічного тиреотоксикозу. При виявленні низького рівня ТТГ необхідно досліджувати рівень Т4віль, Т3віль або пов'язаного трийодтироніну.

Хворі з первинно субнормальним рівнем ТТГ у разі концентрації гормонів щитоподібної залози в межах або на верхній межі нормального діапазону повинні бути обстежені через 2–3 міс.

Рекомендується виконати скінтиграфію і за можливості 24-годинний тест поглинання радіоактивного йоду у разі наявності 2-го ступеня ЕСГ у пацієнта вузлового зоба для визначення тактики лікування.

Ультразвукове дослідження з кольоровим доплером може бути інформативним у пацієнтів з ЕСГ і вузловим зобом.

Визначення рівня антитіл до рецептора ТТГ можуть підтвердити аутоімунну етіологію індукованого гіпертиреозу.

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

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: hypertension, cardiac fibrillation, atrial fibrillation, mineral density reduction in bones, menstrual irregularities, infertility, 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: stage 1 – the level of thyroid-stimulating hormone is 0,1–0,39 mIU/l; stage 2 – the level of thyroid-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.

It is 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 or 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 for 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

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

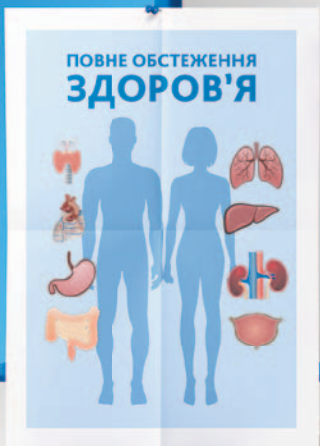
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- 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.
- Bülöw Pedersen I, Knudsen N, Jørgensen 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,



СПІВПРАЦЯ З «СІНЕВО» — СУЦІЛЬНИЙ ПЛЮС ДЛЯ ЛІКАРЯ

Повний спектр досліджень на кращому світовому обладнанні



Міжнародний контроль якості досліджень і довіра понад 22 тисяч лікарів в Україні



91 медична лабораторія у 10 країнах Європи



Інформаційна підтримка та зручні онлайн-сервіси для лікарів і пацієнтів

044 20 500 20, 0 800 50 70 30 безкоштовно з усіх номерів Call-центр для лікарів: 044 467 52 70, doctor@synevo.ua



- 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.
16. Cooper DS, Laurberg P: Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 238–249.
17. 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.
18. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A: The aging thyroid. *Endocr Rev* 1995; 16: 686–715.
19. Surks MI, Boucai L: Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 496–502.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.

Вагітність і пологи у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини: діагностика і профілактика гестаційних ускладнень

А.Л. Костюк

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

Мета дослідження: зниження частоти акушерської та перинатальної патології у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (нДСТ) на підставі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Було обстежено 295 жінок, з яких основна група: 265 жінок з нДСТ у віці від 19 до 45 років (середній вік – 29,5±0,5 року) до вагітності, у I, II і III триместрах вагітності, у післяпологовий період. Контрольна група: 30 здорових жінок у віці від 19 до 40 років (середній вік – 27,1±1,8 року). У комплексі проведених досліджень були включені клінічні, функціональні, інструментальні, лабораторні, морфологічні та статистичні методи.

Результати. Використання удосконаленого нами алгоритму дозволило нормалізувати функціональний стан фетоплацентарного комплексу, вегетативної нервової системи та психологічний статус, що, у свою чергу, привело до зниження частоти прееклампсії з 44,0% до 32,0%, плацентарної дисфункції – з 50,0% до 34,0%, передчасних пологів – з 6,0% до 4,0%, абдомінального розродження – з 64,0% до 46,0% та перинатальних втрат – з 18,0% до 10,0%.

Заключення. Представлені результати дослідження продемонстрували позитивний вплив вдосконаленого нами алгоритму у вагітних з недиференційованою дисплазією сполучної тканини на акушерські і перинатальні результати розродження. Отримані дані дозволяють рекомендувати вдосконалений алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: вагітність, пологи, недиференційована дисплазія сполучної тканини, ускладнення, діагностика, профілактика.

Актуальність проблеми недиференційованої дисплазії сполучної тканини (нДСТ) сьогодні зумовлена як високою поширеністю даної патології у популяції (частота окремих її проявів коливається від 26 до 80%), так і різноманітністю і тяжкістю її клінічних симптомів [1–3]. В умовах сьогодення дисплазія сполучної тканини (ДСТ) трактується як група генетично гетерогенних і клінічно поліморфних патологічних станів, що характеризуються порушенням формування сполучної тканини в ембріональний і постнатальний періоди, і яка об'єднує низку генних синдромів (Марфана, Елерса–Данлоса) і недиференційовані форми з мультифакторіальними механізмами розвитку [4–5].

В акушерській практиці проблема нДСТ вельми актуальна, оскільки поширеність даного синдрому досягає 80% серед жінок репродуктивного віку [6–7]. Ураховуючи системність пошкодження, нДСТ може негативно впливати на перебіг вагітності (нетримання сечі, загострення урогенітальної інфекції), перинатальну захворюваність і смертність новонароджених. Так, загроза переривання вагітності досягає 50% у жінок з нДСТ, дуже часто спостерігається плацентарна дисфункція (ПД), передчасне вилиття навколоплідних вод (ППВ) тощо [8–10].

Незважаючи на велику кількість наукових публікацій з проблем нДСТ, не можна вважати всі проблеми повністю ви-

рішеними, особливо щодо ранньої діагностики і профілактики акушерської та перинатальної патології.

Мета дослідження: зниження частоти акушерської та перинатальної патології у жінок з нДСТ на підставі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставлених завдань було рандомізовано і потім обстежено 295 жінок.

Основна група: 265 жінок з нДСТ у віці від 19 до 45 років (середній вік – 29,5±0,5 року) до вагітності, у I, II і III триместрах вагітності, у післяпологовий період.

Контрольна група: 30 здорових жінок у віці від 19 до 40 років (середній вік – 27,1±1,8 року) до вагітності, у I, II і III триместрах вагітності, у післяпологовий період.

Серед 165 жінок з нДСТ у 140 випадках на підставі проведеного дослідження результатів ехокардіографії діагностовано сполучнотканинні дисплазії серця – СДС (пролапси клапанів, аномальні хорди лівого шлуночка). У 100 (60,6%) з них аномалії серця супроводжувалися зовнішніми і вісцелярними фенотипічними ознаками дисплазії (не менше 5):

- гіпермобільністю суглобів,
- підвищеною розтяжністю шкіри,
- сколіозом,
- вродженим вивихом або дисплазією тазостегнових суглобів,
- спонтанними пневмотораксами,
- нефроптозом,
- подвоєнням нирок і сечовивідних шляхів,
- підвищеною кровоточивістю (носові і ясенні кровотечі, ясні менструації),
- міопією,
- варикозним розширенням вен нижніх кінцівок.

У 40 (24,2%) пацієнток діагностовані ізольовані СДС. У 25 жінок (15,2%) СДС не були виявлені.

На підставі викладеного вище в основній групі обстежених вагітних було виділено 5 клінічних підгруп:

- до 1-ї підгрупи увійшли 100 вагітних із СДС й іншими зовнішніми і вісцелярними проявами нДСТ;
- до 2-ї підгрупи увійшли 40 вагітних з ізольованими СДС;
- до 3-ї підгрупи увійшли 25 жінок з синдромом нейроциркуляторної дистонії (НЦД) без СДС;
- до 4-ї підгрупи – 50 жінок із нДСТ, які отримували удосконалений нами алгоритм;
- до 5-ї підгрупи – 50 жінок, які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи.

У дослідження не були включені пацієнтки із супутньою екстрагенітальною патологією і патологією репродуктивної системи, яка не розглядається у рамках нДСТ і багатоплідної вагітності.

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи [11, 12] включали використання медикаментозної корекції відповідно до акушерських ускладнень, що виникають, та функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

Структура СДС у вагітних 1-ї та 2-ї підгруп

Тип СДС		1-а підгрупа		2-а підгрупа	
		n	%	n	%
Пролапс передньої стулки мітрального клапана	I ступеня	75	75	26	65
	II ступеня	10	10	2	5
Пролапс задньої стулки мітрального клапана		7	7	5	12,5
Пролапс обох ступок мітрального клапана	I ступеня	7	7	0	0
	II ступеня	1	1	0	0
Ізольований пролапс аортального клапана		0	0	2	5
Ізольований пролапс тристулкового клапана		0	0	2	5
Ізольовані аномальні хорди лівого шлуночка		0	0	3	7,5
Поєднання ПМК з іншими аномаліями серця		26	26	10	25

Удосконалений нами алгоритм включав додаткове використання препаратів магнію, метаболічної та фітотерапії залежно від отриманих результатів функціональних та лабораторних методів досліджень. Терміни та тривалість проведення відповідної корекції визначали індивідуально.

У таблиці представлена структура СДС у вагітних 1-ї та 2-ї підгруп.

До вагітності під час дослідження даних ехокардіографії (Ехо-КГ) було виявлено:

- мітральну регургітацію I ступеня в осіб 1-ї підгрупи – 61,9%, 2-ї підгрупи – 57,1%, 3-ї підгрупи – 7,6%;
- тристулкову регургітацію I ступеня у жінок 1-ї підгрупи – 29,7%, 2-ї підгрупи – 19%, 3-ї підгрупи – 7,6%.

Найбільш значущими синдромами, що визначають клінічну картину нДСТ, були наступні:

- нейроциркуляторна (можливе використання терміну «синдром вегетативної дистонії») дистонія,
- периферійні судинні розлади,
- геморагічний синдром.

На початок вагітності у всіх пацієнок 1-ї підгрупи з нДСТ діагностували синдром НЦД. У 38 жінок (38%) діагностований легкий перебіг захворювання, у 43 жінок (43%) – середньої тяжкості, у 19 жінок (19%) – тяжкий.

У пацієнок 2-ї підгрупи у 32,5% випадків (13 жінок) визначали легкий перебіг синдрому НЦД. У 3-й підгрупі у 15 (60%) жінок діагностований легкий перебіг НЦД, у 10 (40%) жінок – середньої тяжкості.

Аналіз дітородної функції в обстежуваного контингенту засвідчив, що у 36 (36%) зі 100 пацієнок 1-ї підгрупи, у 19 (47,5%) з 40 пацієнок 2-ї підгрупи, у 10 (40%) з 25 жінок 3-ї підгрупи і в 15 (50%) з 30 здорових вагітних дана вагітність була першою.

Загальноклінічне обстеження жінок виконували за стандартною схемою: виявлення скарг, що включало збір анамнезу, оцінювання стану органів і систем, акушерський статус. Усіх вагітних багато разів обстежували в умовах поліклініки і стаціонару спільно акушер і терапевт.

Для оцінювання перебігу вагітності, функції плаценти, стану плода використовували інструментальні методи дослідження: функціональний стан системи мати–плацента–плід визначали за даними, отриманими під час доплерометричного дослідження; функціональний стан плода, реактивність його серцево-судинної системи вивчали за допомогою непрямої безстресової кардіотокографії (КТГ).

У всіх обстежених жінок досліджували вміст у периферійній крові деяких гормонів:

- пролактину (Прл),
- естріолу (Е3),
- прогестерону (ПГ),
- плацентарного лактогену (ПЛ),
- хоріонічного гонадотропіну (ХГ),
- кортизолу (К),

- дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С),
- тестостерону (Т),
- 17-оксипрогестерону (17-ОП),
- плацентарних білків;
- α-фетопротеїну,
- плацентарного α1-мікроглобуліну (ПАМГ-1 або PP12),
- α2-мікроглобуліну фертильності (АМГФ або PP14),
- трофічного β-глікопротеїду (ТБГ або SP1),
- тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну (SSBG).

Визначення гормонів і плацентарних білків проводили за допомогою імуноферментного аналізу за загальноприйнятими методиками [13].

Були вивчені морфологічні зміни плодових оболонок, плаценти, пуповина у матерів з нДСТ (основна група) і у здорових жінок (контрольна група). Дослідження проведено за допомогою методів світлової мікроскопії, вивчення напівтонких зрізів і трансмісійної електронної мікроскопії (ТЕМ) [14].

Комплексне обстеження включало також фенотипічне і психологічне дослідження, Ехо-КГ з колірним доплерівським скануванням, 24-годинний моніторинг ЕКГ, дослідження вегетативного тону і вегетативної регуляції ритму серця, якості життя, вмісту магнію (Mg) у крові і добовій сечі [13].

У спеціально створену карту клінічного обстеження хворих занесли дані, отримані під час обстеження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що частота СДС (пролапси клапанів, аномальні хорди лівого шлуночка) серед жінок з недиференційованою ДСТ становить 84,8%. У 60,6% випадках аномалії серця супроводжуються зовнішніми і висцелярними фенотипічними ознаками дисплазії (не менше 5):

- гіпермобільністю суглобів,
 - підвищеною розтяжністю шкіри,
 - сколіозом,
 - вродженим вивихом або дисплазією тазостегнових суглобів,
 - спонтанними пневмотораксами,
 - нефроптозом,
 - подвоєнням нирок і сечовивідних шляхів,
 - підвищеною кровоточивістю (носові і ясенні кровотечі, ясні менструації),
 - міопією,
 - варикозним розширенням вен нижніх кінцівок.
- У 24,2% випадків діагностовані ізольовані СДС, а у 15,2% – вони відсутні.

Клінічний перебіг гестаційного процесу у жінок з нДСТ характеризується:

- високою частотою раннього токсикозу (38%);
- загрозою переривання протягом всієї вагітності (20,5%);
- істміко-цервікальною недостатністю (17%);
- преєклампсією (43,8%);

- плацентарною дисфункцією (50%);
- затримкою розвитку плода (13,0%).

Установлена пряма, сильна і достовірна кореляція між зниженням рівня магнію у сироватці крові і частотою виникнення гестаційних ускладнень ($r=0,765$; $p>95\%$).

нДСТ під час вагітності проявляється:

- клінічною симптоматикою, яка визначається провідними синдромами (нейроциркуляторна дистонія, судинні порушення, геморагічні розлади), має тенденцію до наростання від I (17,3%) до II (29,6%) і III триместра вагітності (41,3%);
- фізіологічними змінами, що виникають під час вагітності, посилюють розлади регуляції серцево-судинної системи і погіршують клінічний перебіг, що виражається у посиленні симптоматики захворювання незалежно від первинних провідних синдромів.

Стан вагітності є провокувальним чинником, зумовлюючи наростання клінічної симптоматики нДСТ.

Наявність нДСТ справляє негативний вплив на функціональний стан фетоплацентарного комплексу, що підтверджується:

- зниженням амплітуди миттєвих осциляцій,
- зменшенням кількості і якості акцелерацій,
- збільшенням децелерацій і відсотка стабільного ритму зі значними ділянками монотонного і синусоїдального ритму;
- значною частотою багато- (25,2%) та маловоддя (8,1%);
- порушеннями кровотоку (підвищення судинної резистентності у матковій артерії і артерії пуповини);
- дисгормональними порушеннями (зниження вмісту естріолу) та дисбалансом плацентарних білків (зниження трофічного β -глікопротеїду на тлі підвищення α -фетопротеїну та $\alpha 2$ -мікроглобуліну фертильності).

Під час оцінювання функціонального стану вегетативної нервової системи у жінок з нДСТ встановлено її залежність від наявності СДС, а саме: підвищеної активності симпатичної нервової системи у II триместрі та її зниження перед пологами, причому ступінь вираженості цих проявів залежить від наявності нейроциркуляторної дистонії. Під час зіставлення варіабельності серцевого ритму виявлена достовірна залежність від тяжкості нейроциркуляторної дистонії: у вагітних з тяжким перебігом у I і II триместрах показники симпатичної активності вищі, а у III триместрі – нижчі.

Якість життя у жінок з нДСТ має зворотний, середній достовірний зв'язок між самопочуттям пацієнток і кількістю та вираженістю фенотипічних проявів сполучнотканинної дисплазії ($r=-0,676$; $p>95\%$). Крім того, встановлено високий конституціонально зумовлений рівень особистісної тривожності. Якість життя залежить від кількості і вираженості фенотипічних порушень, тобто чим більше ознак сполучнотканинної дисплазії, тим нижче цей показник. У міру прогресування вагітності спостерігається погіршення самопочуття і зниження якості життя у пацієнток з нДСТ.

Беременность и роды у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: диагностика и профилактика гестационных осложнений **А.Л. Костюк**

Цель исследования: снижение частоты акушерской и перинатальной патологии у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (нДСТ) на основе усовершенствования и внедрения алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Было обследовано 295 женщин, из которых основная группа: 265 женщин с нДСТ в возрасте от 19 до 45 лет (средний возраст – $29,5 \pm 0,5$ года) до беременности, в I, II и III триместрах беременности, в послеродовой период. Контрольная группа: 30 здоровых женщин в возрасте от 19 до 40 лет (средний возраст – $27,1 \pm 1,8$ года). В комплекс проведенных исследований были включены клинические, функциональные, инструментальные, лабораторные, морфологические и статистические методы.

Частота передчасних пологів у жінок з нДСТ становить 7,1%. Рівень самостійних пологів у разі доношеної вагітності становить 46,1%, а абдомінального розродження – відповідно 53,9%. У загальній структурі показань переважають:

- диспластичні зміни (34,8%);
- дистрес плода на фоні плацентарної дисфункції (33,7%);
- аномалії пологової діяльності, які не підлягали корекції (20,2%);
- неспроможність рубця на матці (11,2%).

Перинатальні наслідки розродження жінок з нДСТ характеризуються значною частотою народження дітей з низькою масою тіла (13,2%) та наявністю вроджених вад розвитку: пролапс мітрального клапана (1,8%); аномальні хорди лівого шлуночка (3,0%); відкрите овальне вікно (10,3%); відкрита артеріальна протока (6,7%); дефект міжпередсердної (1,2%) та міжшлуночкової перегородки (1,8%). Серед основних фенотипічних особливостей можна виділити наявність:

- дисплазії вушних раковин (2,4%),
- вродженої вузькості носових каналів (7,2%),
- плосковальгусних або варусних стоп (4,8%),
- симптому зісковзування або дисплазії тазостегнового суглоба (2,4%).

Перинатальна смертність становить 18,2%.

Провідними особливостями морфофункціональних змін фетоплацентарного комплексу у жінок з нДСТ є зміни кровоносних капілярів, стоншення ендотеліоцитів, везикуляція цитоплазми, ядра ендотеліоцитів приймають химерні форми, перинуклеарний простір розширюється, виявляють клазматоз і мікроклазматоз. В окремих ділянках суббазальної зони міжворсинчастий простір розширюється, спостерігаються зони зближення ворсин з великою кількістю синцитіальних вузлів, з'являються великі ділянки ворсинчастого дерева з повнокровними, синусоїдально розширеними судинами.

Використання удосконаленого нами алгоритму дозволило нормалізувати функціональний стан фетоплацентарного комплексу, вегетативної нервової системи та психологічний статус, що, у свою чергу, привело до зниження частоти преєклампсії з 44,0% до 32,0%, плацентарної дисфункції – з 50,0% до 34,0%, передчасних пологів – з 6,0% до 4,0%, абдомінального розродження – з 64,0% до 46,0% та перинатальних втрат – з 18,0% до 10,0%.

ВИСНОВКИ

Отже, представлені результати дослідження продемонстрували позитивний вплив вдосконаленого нами алгоритму у вагітних з недиференційованою дисплазією сполучної тканини на акушерські і перинатальні результати розродження. Отримані дані дозволяють рекомендувати вдосконалений алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Результаты. Использование усовершенствованного нами алгоритма позволило нормализовать функциональное состояние фетоплацентарного комплекса, вегетативной нервной системы и психологический статус, что, в свою очередь, привело к снижению частоты преэклампсии с 44,0% до 32,0%, плацентарной дисфункции – с 50,0% до 34,0%, преждевременных родов – с 6,0% до 4,0%, абдоминального родоразрешения – с 64,0% до 46,0% и перинатальных потерь – с 18,0% до 10,0%.

Заключение. Представленные результаты исследований продемонстрировали положительное влияние усовершенствованного нами алгоритма у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на акушерские и перинатальные результаты родоразрешения. Полученные данные позволяют рекомендовать усовершенствованный алгоритм диагностических и лечебно-профилактических мероприятий для широкого использования в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: беременность, роды, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, осложнения, диагностика, профилактика.

Pregnancy and labors at women with undifferentiated dysplasia of connecting tissue: diagnostics and prophylaxis of gestational complications

A.L. Kostiuk

The objective: depression of frequency of obstetric and perinatal pathology at women with undifferentiated dysplasia of connecting tissue on the basis of improvement and introduction of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Materials and methods. 295 women, from which main group were surveyed: 265 women with an undifferentiated dysplasia of connecting tissue aged from 19 till 45 years (middle age – $29,5 \pm 0,5$) before pregnancy, in I, II and the III trimesters of pregnancy, in the puerperal period. Control group: 30 healthy women aged from 19 till 40 years (middle age – $27,1 \pm 1,8$). The complex of the conducted researches

included clinical, functional, tool, laboratory, morphological and statistical methods.

Results. Use improved by us to algorithm allowed to normalize a functional condition of fetoplacental complex, vegetative nervous system and the psychological status that, in turn, led to depression of frequency of preeclampsia from 44,0% to 32,0%, placental dysfunction from 50,0% to 34,0%, premature births – from 6,0% to 4,0%, an abdominal delivery – from 64,0% to 46,0% and perinatal losses – from 18,0% to 10,0%.

Conclusion. The presented results of researches allow to come to conclusion about positive influence of the algorithm improved by us at pregnant women with an undifferentiated dysplasia of connecting tissue on obstetric and perinatal results of a delivery. The obtained data allow us to recommend advanced algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions for wide use in practical health care.

Key words: pregnancy, labors, undifferentiated dysplasia of a connecting tissue, complication, diagnostics, prophylaxis.

Сведения об авторе

Костюк Алевтина Леонтьевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айрапетов Д.Ю., 2010. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании женского бесплодия // Акушерство и гинекология : 2 : 23–25.
2. Газазян М.Г., 2017. Особенности течения беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани // Акушерство гинекология : 1 : 121–126.
3. Казачкова Э.А., 2017. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца и беременность // Акушерство и гинекология : 1 : 127–132.
4. Клеменов А.В., 2015. Особливості перебігу вагітності у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини // Проблеми репродукції : 3 : 85–88.
5. Безкаравайный Б.А., 2006. Роль нарушений метаболизма соединительной ткани в родовом травматизме новорожденных детей // Мат. IV конгр. неонатологов Украины (16-17 мая 2006 г.). Киев: КМАПО : 6–8.
6. Кондратюк В.К., 2015. Істміко-цервікальна недостатність – ознака недиференційованої дисплазії сполучної тканини // Здоров'я жінки : 5 : 54–57.
7. Кадурина Т.И., 2016. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) // СПб.: Невский диалект : 271.
8. Романюк Л.А., 2014. Перебіг вагітності та пологи у жінок із недиференційованою дисплазією сполучної тканини // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : 2 : 38–42.
9. Hayek E., 2015. Mitral valve prolapse // Lancet : 365(9458) : 507–518.
10. Dill-Russell P., 2017. Anaesthesia for caesarean section in a patient with Ehlers-Danlos syndrome and mitral valve prolapse // Int J Obstet Anesth. : 10(3) : 192–197.
11. Назаренко Л.Г., 2015. Вагітність та пологи за наявності сполучнотканних дисплазій: перинатальний контекст // Здоровье женщины : 7 : 83–85.
12. Назаренко Л.Г., 2013. Перинатальний аспект ангіопротекторної терапії при вагітності і спадкових порушеннях сполучної тканини // Педіатрія, акушерство та гинекологія : 6 : 50–54.
13. Назаренко Г.И., 2015. Лабораторные методы исследования в клинической медицине. М : Медицина : 356 с.
14. Задорожная Т.Д., 2012. Морфологические и иммуногистохимические особенности в плацентарном барьере // Патология : 1 : 24–28.

Статья поступила в редакцию 04.06.2018

Порівняння ефективності режимів антибактеріальної терапії при лікуванні безсимптомної бактеріурії у період вагітності

Т.Г. Романенко, О.М. Суліменко

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

Мета дослідження: оцінювання ефективності запропонованої терапії у вагітних із безсимптомною бактеріурією.

Матеріали та методи. Усі пацієнтки були розподілені на дві групи. I група – 38 пацієнток, які отримували курс амоксициліну із клавулоновою кислотою по 625 мг усередину 2 рази на добу протягом 7 днів; II група – 33 пацієнтки, які отримували препарат D-манози (1,2 г), порошок по 5,8 г у саше 2 рази на добу протягом 7 днів. Діагностичні критерії безсимптомної бактеріурії були засновані на практичних рекомендаціях Американського товариства інфекційних хвороб.

Результати. Під час першого культурального дослідження зразка сечі (відразу після закінчення курсу терапії) визначали відсоток персистенції мікроорганізмів у сечових шляхах жінок, у випадку її виявлення призначали додатковий курс лікування. Під час другого й наступних контрольних заборач сечі визначали відсоток рецидиву бактеріурії. Показник персистенції збудника у сечовидільних шляхах пролікованих жінок із бактеріурією залишався досить низьким – 10,5% (4 пацієнтки) у I групі, але був більш високим, ніж у II групі – 3,1% (1 пацієнтка). Показник стерильної першої проби сечі був високим і вірогідно не відрізнявся між групами – 31 (81,6%) і 32 (96,9%) жінки відповідно у I та II групах. У I групі показник рецидиву за період гестації після діагностованої та пролікованої бактеріурії залишався досить високим і становив 23,7% (9 пацієнток), а в II групі випадків рецидиву не було зафіксовано.

Висновки. Проведення 7-денного курсу терапії препаратом D-манози пов'язано з меншою кількістю випадків персистенції патогенного збудника у сечі, відсутністю рецидивів бактеріальної інфекції та відсутністю побічних ефектів.

Ключові слова: безсимптомна бактеріурія, D-маноза, сечовидільні шляхи, вагітність.

Інфекції сечовидільних шляхів (СВШ) були, є і залишаються однією з актуальних проблем сучасного акушерства. Ще у 1956 році Е.Касс звернув увагу дослідників на те, що інфекція є лише ключем до реалізації процесу запалення у сечових шляхах людини. На його думку, механізми, що призводять до бактеріурії, можуть принципово відрізнятися від тих, які забезпечують інвазію нирок. Отже, більше 50 років тому була висловлена думка про існування безсимптомної бактеріурії (ББ) і поставлене питання про правомірність визнання бактеріального чинника як етіологічного у патогенезі запальних захворювань органів сечової системи.

ББ діагностують під час 2–10% вагітностей, а поширення інфекції тісно пов'язане із соціально-економічним статусом та чисельно різко відрізняється серед популяції невагітних та вагітних жінок з суттєвим переважанням останніх [1–3]. Деякі автори висловлюють думку щодо високого ступеня бактеріурії, що сама по собі повинна розцінюватися як ознака пієлонефриту [4, 5]. Під час вагітності ББ у разі пізньої діагностики чи неадекватного лікування у 40% випадків реалізу-

ється у гестаційний пієлонефрит, а у разі лікування гострий пієлонефрит виникає лише у 1,8% жінок, у яких діагностували бактеріурію [2, 4, 5].

Також ББ належить до категорії патологічних форм, які є чинниками виникнення такого серйозного та навіть загрозливого для плода стану, як внутрішньоутробне його інфікування – однієї з основних причин перинатальної захворюваності та смертності. За даними О.В. Макарова (2004), найбільше значення у виникненні та розвитку внутрішньоутробного інфікування плода відіграють інфекції сечостатевого тракту. У низці досліджень встановлено, що ризик ускладнень значно знижується, коли жінки з бактеріурією отримують лікування у ранні періоди вагітності [6, 7]. Механізми, що створюють сприятливі умови для колонізації сечовивідних шляхів у вагітних, зумовлені у першу чергу самою вагітністю. Це і порушення пасажу сечі по СВШ за рахунок збільшеної у розмірах вагітної матки, це і дія прогестерону на гладком'язовий компонент стінки сечоводу, підвищення осмолярності та рН сечі, зумовлені вагітністю глюкозо- та аміноацидурия [1]. Щодо ускладнень перебігу вагітності, то загально відомий переважний напрямок їхньої реалізації – це гестаційний пієлонефрит, передчасні пологи та низька маса тіла при народженні.

Багатьма авторами доведена роль гострої патології сечовидільної системи (СВС), її ускладнених форм із високим ризиком розвитку прееклампсії, невиношування, післяпологових гнійно-запальних захворювань [1, 3–5]. Більш ніж у 2 рази підвищується частота перинатальної смертності, затримки розвитку плода, внутрішньоутробного інфікування, плацентарної недостатності і дистресу плода на тлі висхідної інфекції сечовивідних шляхів [3, 5]. У вагітних з бактеріурією у 2–3 рази вище ризик передчасних пологів або мертвородження [3, 6–9].

Скринінг та лікування ББ під час вагітності стали стандартом антенатального спостереження у переважній більшості країн світу. Основні клініки Європи вважають, що скринінг на ББ має бути рутинним, як і її лікування з використанням засобів антибактеріального впливу. Отже, пріоритетним завданням, спрямованим на зниження перинатальних втрат, є попередження несприятливого результату вагітності шляхом пошуку на ранніх етапах гестації скринінгових маркерів, які дозволяють виявити доклінічні форми майбутньої патології й передбачити заходи, що перешкоджають її подальшому прогресуванню, що й спонукало до проведення даного дослідження та визначило його мету та завдання.

Експертами ВООЗ при проведенні аналізу економічної ефективності заходів щодо зниження материнської та перинатальної смертності визначено, що скринінг та лікування ББ у вагітних дуже економічно ефективні, особливо у випадках, коли відкрито повноцінний доступ до клінічних послуг. Зараз відпрацьовано декілька схем у лікуванні ББ антибактеріальними препаратами.

Мета дослідження: оцінювання ефективності запропонованої терапії у вагітних із ББ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ураховуючи можливі побічні ефекти антибактеріальної терапії та високі показники рецидивів у разі припинення застосування антибіотиків, були введені та вивчені альтернативні профілактичні методи, такі, як пробіотики, сік журавлини та D-маноза. D-маноза – простий цукор, моносахарид, видобутий з березової деревини, тісно пов'язаний з глюкозою. D-маноза швидко всмоктується і приблизно через 30 хв доходить до периферійних органів, потім виділяється із сечею. Вона не може бути перетворена у глікоген, тому не накопичується в організмі. Довготривале застосування D-манози у концентраціях до 20% не спричинило будь-якого побічного ефекту на метаболізм людини. Процес адгезії бактерій на поверхні клітин є вирішальним чинником для розвитку більшості інфекцій. Це відбувається тому, що специфічні лектини на бактеріальній стінці здатні зв'язувати молекули, такі, як D-маноза і L-фруктоза, розподілені на поверхні клітин стінок СВШ.

Дослідження *in vitro* встановили, що D-маноза зв'язується з тип-1 фimbrii кишкових бактерій, блокуючи їхню адгезію до уроепітеліальних клітин. Зв'язуючись з вільною D-манозою у сечі, а не білками клітин на поверхні сечового міхура, бактерії потрапляють у потік сечі й елімінуються через сечовий тракт. Дослідження *in vivo* та *in vitro* продемонстрували здатність манозоподібних молекул до зниження бактеріального навантаження у 2 рази у сечовивідних шляхах і більш ніж у 4 рази – внутрішньоміхурово.

Діагностичні критерії ББ були засновані на практичних рекомендаціях Американського товариства інфекційних хвороб. Діагноз ББ вважали правочинним, якщо у двох послідовних аналізах сечі під час культурального дослідження був виділений один і той самий штам бактерій у кількості 10^5 і більше КОЕ/мл. Сеча, зібрана у стандартних умовах, що включають дослідження середньої ранкової порції, отримана від жінок без ознак інфекції сечовивідних шляхів, і була доставлена у лабораторію у гранично короткий термін (не більше 1 год).

Контрольні дослідження щодо встановлення факту вилікування проводили неодноразово шляхом бактеріологічного дослідження декількох послідовних зразків сечі – наприкінці курсу антибактеріальної терапії (для виявлення відсотка персистенції збудника у СВШ), на 14-у добу після закінчення лікування й далі щомісяця аж до пологів. Критерієм ефективності проведеної терапії вважали відсутність росту мікроорганізмів.

До I групи увійшли 38 пацієнок, які отримували курс амоксициліну із клавулоновою кислотою по 625 мг усередню 2 рази на добу протягом 7 днів. До II групи увійшли 33 пацієнтки, які отримували препарат D-манози (1,2 г), порошок по 5,8 г у саше 2 рази на добу протягом 7 днів.

Для проведення аналізу була складена карта дослідження, у яку включені такі параметри:

- соціально-біологічна характеристика;
- скарги;
- анамнез життя, включаючи матеріально-побутові умови;
- анамнез захворювання сечовивідних шляхів, що включає тривалість, клініко-лабораторні показники, проведену терапію;
- акушерський анамнез, що включає докладні дані про дітородні функції (перебіг і результат вагітності, пологів і післяпологового періоду);

Відповідно до протоколу клінічного експерименту *критеріями включення до основної (II) групи були:*

- жінки у віці 17–42 роки з одноплідною вагітністю;
- наявність ББ, встановленої при бактеріологічному дослідженні сечі, – 10^5 і більше КОЕ/мл;
- проведення курсу антибактеріальної терапії у терміні 16–24 тиж;

- відсутність дизуричних симптомів у вагітних;
- згода пацієнтки на обстеження та лікування.

Критеріями виключення з основної групи були:

- вік пацієнтки менше 17 або більше 42 років;
- застосування системних антибіотиків не менше ніж за 20 днів до госпіталізації у стаціонар;
- наявність протипоказань до застосування антибіотиків пеніцилінового ряду;
- багатоплідна вагітність;
- відмова пацієнтки від обстеження й лікування;
- наявність ендокринних, аутоімунних і тяжких екстрагенітальних захворювань, які самі по собі могли бути причиною розвитку гестаційних ускладнень.

Критеріями включення до групи порівняння (I) були:

- жінки у віці 17–42 роки з одноплідною вагітністю;
- відсутність дизуричних явищ;
- згода пацієнтки на обстеження та лікування;
- наявність лабораторно підтвердженої культуральним методом бактеріурії «помірного» – ступеня 10^2 – 10^4 КОЕ/мл;
- відсутність антибактеріального лікування.

Критеріями виключення з групи порівняння були:

- вік пацієнтки менше 17 або більше 40 років;
- багатоплідна вагітність;
- відмова пацієнтки від обстеження;
- наявність ендокринних, аутоімунних і тяжких екстрагенітальних захворювань, які самі по собі могли бути причиною гестаційних ускладнень.

Бактеріологічне дослідження сечі на ББ виконували всім пацієнткам акушерського стаціонару клініки після проведеного лікування. Перед забором сечі жінкам детально пояснювали правила збору сечі, відотримання яких залежали вірогідність результатів мікробіологічного дослідження та ефективність лікування: найкращим матеріалом для мікробіологічного дослідження є середня порція сечі (перша порція багата на мікрофлору сечівника й не підходить для дослідження), зібрана під час звичайного сечовипускання після попереднього ретельного туалету зовнішніх статевих органів. Сечу збирали у стерильний контейнер для збору сечі з чітко відзначеним рівнем, до якого його потрібно заповнити (близько 50 мл). Попередній туалет зовнішніх статевих органів проводили відповідно до загальноприйнятих рекомендацій із використанням звичайного мила з метою зменшення забруднення сечі мікрофлорою присінка піхви й періуретральної ділянки. Антисептики для оброблення не застосовували, тому що вони могли призвести до штучного зниження мікробного числа етіологічно значущого збудника.

При безсимптомному перебігу ББ використовували дві послідовні порції сечі, узяті з інтервалом 24 год до призначення антибактеріального препарату та через 24–48 год після закінчення його вживання. У всіх пацієнок з ББ з метою виявлення рецидиву інфекції далі проводили щомісячні контрольні бактеріологічні дослідження сечі аж до пологів.

Посіви сечі проводили на чашку Петрі, яка містила різне середовище залежно від характеру виявленого мікроорганізму: для стафілококів використовували 5% молочно-сольовий і 5% кров'яний агар; ентеробактерій – середовища Ендо та Гіоскерева; грибів – середовище Сабуро; стрептококів, коринебактерій та інших, для росту яких необхідний підвищений аміний азот, – 10% агар. Посіви інкубували в аеробних умовах при температурі 37 °C протягом 18–24 год, після чого проводили вивчення морфологічних, мікроскопічних і біохімічних властивостей. З появою росту підраховували загальну кількість колоній і кожного виду окремо, визначаючи ступінь колонізації у КОЕ/мл. Видову ідентифікацію виділених бактеріальних культур проводили за загальноприйнятими методиками. Мікробіологічне та культуральне дослідження препаратів виконували у бактеріологічній лабораторії Київської обласної клінічної лікарні.

Порівняння ефективності терапії безсимптомної бактеріурії при першому бактеріологічному контролі

Результати лікування	Група вагітних			
	I, n=38		II, n=33	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Побічні явища	3	7,9	0	0
Перша проба сечі стерильна	31	81,6	32	96,9*
Персистенція збудника	4	10,5	1	3,1*

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з I групою.

Порівняння ефективності терапії вагітних із безсимптомною бактеріурією (другий бактеріологічний контроль)

Результати лікування	Група вагітних			
	I, n=38		II, n=33	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Усі наступні зразки сечі стерильні	29	76,3	33	100*
Рецидив бактеріурії (реінфекція у наступних зразках сечі)	9	23,7	-	-

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з I групою.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували за допомогою комп'ютерного оброблення отриманих даних на персональному комп'ютері методом варіаційної статистики за допомогою програм «Excell-5.0» та «Statistica» з використанням критеріїв вірогідності Стюдента. Програмою передбачалося визначення методом варіаційної статистики та обчислення $M \pm m$ показника статистичної значущості розходжень (t). Різницю вважали достовірною, якщо ймовірність можливої помилки (p), яка визначається за таблицею Стюдента, була менше 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При першому культуральному дослідженні зразка сечі (відразу після закінчення курсу терапії) визначали відсоток персистенції мікроорганізмів у сечових шляхах жінки, у випадку її виявлення призначали додатковий курс лікування. При другому й наступних контрольних заборах сечі визначали відсоток рецидиву бактеріурії.

Усім іншим жінкам зі стерильним першим зразком сечі був проведений у плановому порядку щомісячний бактеріологічний контроль стерильності сечі.

Як видно з поданих у табл. 1 даних, показник персистенції збудника у СВШ серед пролікованих жінок із бактеріурією залишався досить низьким – 10,5% (4 пацієнтки) у I групі, але більш високим, ніж у II групі (3,1%).

Показник стерильної першої проби сечі був високим і вірогідно не відрізнявся між групами – 31 (81,6%) і 32 (96,9%) жінки відповідно у I та II групах. Отримані дані свідчать про високу протимікробну активність обраних антибактеріальних препаратів у терапії бактеріурії вагітних.

Подальші культуральні дослідження зразків сечі проводили через 7–14 днів після закінчення вживання антибактеріального препарату й далі щомісяця аж до пологів. Відсоток рецидивів залежно від обраного курсу терапії наведений у табл. 2.

Як видно з наведених даних, у I групі показник рецидиву за період гестації після діагностованої та пролікованої бактеріурії залишався досить високим і становив 23,7% (9 пацієнток), а у II групі випадків рецидиву не було зафіксовано. У всіх спостережуваних випадках у I групі концентрація мікроорганізмів, які були виділені, не перевищувала 10^4 КОЕ/мл.

Подальші дослідження сечі зафіксували відсутність випадків рецидиву ББ у II групі.

На сучасному етапі підходи до лікування та профілактики ББ не обмежуються застосуванням антибіотиків, а мають у своєму арсеналі потужні засоби рослинного походження з антибактеріальною дією. Світова спільнота лікарів все більше звертає увагу на засоби, які містять D-манозу, у лікуванні ББ. Цей моносахарид має спрямовану дію на утворення зв'язків з мікроорганізмом, не даючи йому доступу до клітинного шару стінки СВШ. У склад зазначеного лікарського засобу окрім D-манози входять калію цитрат та магнію цитрат (підтримання сечі у діапазоні рН 6–6,5 для високої активності D-манози, спазмолітична дія, протизапальна дія, перешкоджання утворенню сечових каменів), інулін (покращання мікрофлори кишечника для створення нормального біоценозу, підвищення імунітету, м'який сечогінний ефект), біофлаваноїди діосмін та гесперидин (протизапальна, спазмолітична та знеболювальна дія), що посилюють її дію, сприяють виведенню мікроорганізмів з током сечі та зменшують місцеві запальні реакції.

Виходячи з результатів дослідження, треба відзначити, що дія даного лікарського засобу не поступається дії загальноприйнятих засобів для лікування ББ, а зважаючи на відсутність випадків рецидивів бактеріальної інфекції та хорошу переносимість, можна з упевненістю констатувати, що препарат D-манози може зайняти передові сходинки у лікуванні ББ під час вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Проведення 7-денного курсу терапії препаратом D-манози пов'язано з меншою кількістю випадків персистенції патогенного збудника у сечі наприкінці лікування та меншою потребою у додатковому призначенні антибактеріальних препаратів.

2. Повторні обстеження засвідчили відсутність рецидивів бактеріальної інфекції у II групі, що доводить ефективність та доцільність застосування 7-денного курсу D-манози у лікуванні ББ під час вагітності.

3. Важливим аспектом є відсутність побічних ефектів під час проходження курсу лікування препаратом D-манози, що дає можливість застосування його у період вагітності.

Сравнение эффективности режимов антибактериальной терапии при лечении бессимптомной бактериурии в период беременности
Т.Г. Романенко, О.Н. Сулименко

Цель исследования: оценка эффективности предложенной терапии у беременных с бессимптомной бактериурией.

Материалы и методы. Все пациентки были разделены на две группы. I группа – 38 пациенток, которые получали курс амоксициллина с клавулоновой кислотой по 625 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней; II группа – 33 пациентки, которые получали препарат D-маннозы (1,2 г), порошок по 5,8 г в саше 2 раза в сутки в течение 7 дней. Диагностические критерии бессимптомной бактериурии были основаны на практических рекомендациях Американского общества инфекционных болезней.

Результаты. При первом культуральном исследовании образца мочи (сразу после окончания курса терапии) определяли процент персистенции микроорганизмов в мочевых путях женщины, в случае ее обнаружения назначали дополнительный курс лечения. При втором и последующих контрольных заборах мочи определяли процент рецидива бактериурии. Показатель персистенции возбудителя в мочевыводящих путях среди пролеченных женщин с бактериурией оставался довольно низким – 10,5% (4 пациентки) в I группе, но более высоким, чем во II группе – 3,1% (1 пациентка). Показатель стерильной первой пробы мочи был высоким и достоверно не отличался между группами – 31 (81,6%) и 32 (96,9%) женщины соответственно в I и II группах. В I группе показатель рецидива за период гестации после диагностированной и пролеченной бактериурии оставался достаточно высоким и составил 23,7% (9 пациенток), а во II группе случаев рецидива не было зафиксировано.

Заключение. Проведение 7-дневного курса терапии препаратом D-маннозы связано с меньшим количеством случаев персистенции патогенного возбудителя в моче, отсутствием рецидивов бактериальной инфекции и побочных эффектов.

Ключевые слова: бессимптомная бактериурия, D-манноза, мочевыводящие пути, беременность.

Comparison of the effectiveness of antibacterial therapy regimens in the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy
T.G. Romanenko, O.M. Sulimenko

The objective: to evaluate the effectiveness of the proposed therapy in pregnant women with asymptomatic bacteriuria.

Materials and methods. All patients were divided into two groups. I group – 38 patients received the course of amoxicillin with clavulanic acid 625 mg per os twice a day for 7 days, group II – 33 patients received D-mannose (1,2 g), powder of 5,8 g in a sachet 2 times a day for 7 days. Diagnostic criteria for asymptomatic bacteriuria were based on practical recommendations of the American Society of Infectious Diseases.

Results. In the first cultural research of the urine specimen (immediately after the end of the course of therapy), the percentage of microorganism's persistence in the urinary tract of a woman was determined, in case of its detection, an additional course of treatment was prescribed. In the second and subsequent control urine samples, the percentage of relapsing bacteriuria was determined. Percentage of the persistence of the pathogen in the urinary tract among the treated women with bacteriuria remained rather low – 10,5% (4 patients) in group I, but higher than in group II 3,1% (1 patient). The percentage of sterile first urine sample was high and probably did not differ between groups – 31 (81,6%) and 32 (96,9%) women respectively in I and II groups. In the first group, the percentage of relapses during gestation after the diagnosed and treated bacteriuria remained rather high and amounted to 23,7% (9 patients), and in the second group, the relapse was not recorded.

Conclusions. The 7-day course of therapy with the D-mannose drug is associated with fewer cases of persistent pathogenic pathogens in urine, no recurrence of bacterial infection, and no side effects.

Key words: asymptomatic bacteriuria, D-mannose, urinary tract, 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. Маркін Л.Б., Попович А.І., Шатилівич К.Л. Рациональне фармакологічне лікування бессимптомної бактеріурії у вагітних // Львівський клінічний вісник. – 2013. – № 4 (4). – С. 27–30.
2. Ринжук В.Є., Ринжук Л.В., Данчук А.Г. Мікробний пейзаж сечі вагітних з бессимптомною бактеріурією: переважні збудники, їх видовий склад та популяційний рівень / В.Є. Ринжук, Л.В. Ринжук, А.Г. Данчук // Клінічна та експериментальна патологія. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 89–90.
3. Орджоникідзе К.В., Петрова С.Б., Емельянова А.И. Профилактика и лечение осложнений у беременных и родильниц с заболеваниями мочевыводящих путей / К.В. Орджоникідзе, С.Б. Петрова, А.И. Емельянова // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 6. – С. 41–45.
4. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Thinkhamrop J. Screening and treating

- asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol, 2010, 22: 95-9.
5. Farkash E, Wientraub AY, Sergienko R et al. Acute antepartum pyelonephritis in pregnancy: a critical analysis of risk factors and outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012, 162: 24-7. 10
6. Bahadi A, El Kabbaj D, Elfazazi H, et al. Urinary tract infection in pregnancy. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2010, 21: 342-4.
7. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infection in pregnancy. Eur J Clin Invest, 2008, 38(Suppl. 2): 50-7. 9.
8. Gravett MG, Martin ET, Bernson JD et al. Serious and life threatening pregnancy related infections: opportunities to reduce the global burden. Plos Med, 2012, 9: e1001324.
9. Bolton M, Horvath DJ, Li B et al. Intrauterine growth restriction is a direct consequence of localized maternal uropathogenic Escherichia coli cystitis. Plos ONE, 2012, 7: 1-9.

Статья поступила в редакцию 04.06.2018

Особливості перебігу пологів у жінок різного віку

В.В. Маркевич

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

Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу пологів 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 серед 715 жінок. З них 281 були першороділлями, а 434 – повторнороділлями. Проведені клініко-лабораторні дослідження та інструментальне обстеження.

Результати. Результати проведених досліджень свідчать, що перебіг пологів у жінок різного віку має свої специфічні особливості, які залежать від віку, репродуктивного анамнезу та наявності супутньої генітальної патології. Частота абдомінального розродження зростає залежно від віку пацієнток та наявності порушень репродуктивної функції. Рівень передчасних пологів також зростає зі збільшенням віку вагітних. Частота переносування вагітності і пологів, що запізнилися, має тенденцію до зниження зі збільшенням віку, що пояснюється пильнішою увагою до вагітних старшої вікової групи і активнішою тактикою ведення.

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

Ключові слова: пологи, 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 і вітчизняної літератури, для пацієнток різних вікових груп характерні істотні відмінності у перебігу вагітності і пологів, у перинатальних результатах, а також збільшення з віком пацієнток числа ускладнень в антенатальний період [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 згаданих 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 й акушерські показники, як народжуваність, частота ускладнень вагітності, пологів, оперативного розродження, перинатальні наслідки.

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

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети були виділені наступні вікові підгрупи: 18–25, 26–28, 29–30, 31–35, 36–40 років та понад 40 років серед 715 жінок. З них 281 були першороділлями, а 434 – повторнороділлями (табл. 1).

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

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати свідчать, що екстрагенітальні захворювання діагностували 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 ока тощо.

У 56 (14,0%) пацієнток зафіксували поєднання різних захворювань. У табл. 2 представлена структура екстрагенітальної патології за виділеними віковими підгрупами.

Гінекологічні захворювання в анамнезі: ектопію шийки матки, запальні захворювання матки і її придатків, пухлини і пухлиноподібні утворення яєчників, міому матки, позаматкову вагітність, безплідність різного генезу виявили у 126 (17,6%) з 715 пацієнток.

Результати аналізу акушерського анамнезу засвідчили, що частота артифіційних і мимовільних абортів досягала 32,4% (у 232 з 715 жінок).

З 715 обстежених пацієнток у 688 була одноплідна вагітність, у 27 – двійнята (3,8%).

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

Таблиця 1

Вікові підгрупи жінок

Показник, роки	Загальна кількість	Першороділлі	Повторнороділлі
18–25	69	52	17
26–28	61	46	15
29–30	53	35	18
31–35	123	51	72
36–40	346	85	261
> 40	63	12	51
Усього	715	281	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

Під час проведення аналізу частоти передчасних пологів з урахуванням паритету зафіксовано зростання даного показника зі збільшенням віку як у першо-, так і в повторнороділей. У той самий час суттєвіші відмінності у частоті передчасних пологів залежно від віку пацієнок виявляли серед першороділей: 4,1% у віці 18–25 років і 17,9% у жінок віком понад 40 років. У повторнороділей аналогічні показники становили 5,8% і 11,2% відповідно.

Через природні пологові шляхи народили 467 (65,3%) з 715 обстежених пацієнок, шляхом кесарева розтину – 248 (34,7%) пацієнок.

Частота кесарева розтину, як і слід було очікувати, корелювала з віком, при цьому максимальна частота абдомінального розродження відзначена у віковій підгрупі пацієнок понад 40 років – 50,3%, що у 4,2 разу вище, ніж серед 18–25-річних (малюнок).

Під час аналізу співвідношення частот екстреного і планового кесарева розтину було встановлено, що у всіх вікових підгрупах доля екстреного кесарева розтину перевищувала долю планового. Але якщо у вікових підгрупах до 30 років частка екстреного кесарева розтину майже удвічі перевищувала частку планового, то у більш старших вікових підгрупах це співвідношення дещо змінювалося на користь планового абдомінального розродження.

Під час аналізу частоти кесарева розтину залежно від паритету встановлено, що у першо- і повторнороділей віком 18–25, 26–28, 29–30 років цей показник був практично однаковим. У той самий час у вікових підгрупах 31–35 років, 36–40 років та понад 40 років частота кесарева розтину була вища у першороділей – 38,8%, 69,8%, 89,3% проти 27,3%, 33,7%, 41,6% у повторнороділей відповідно.

Під час вивчення структури показань до проведення кесарева розтину встановлено, що зі збільшенням віку пацієнок значно збільшується частка таких показань до виконання ке-

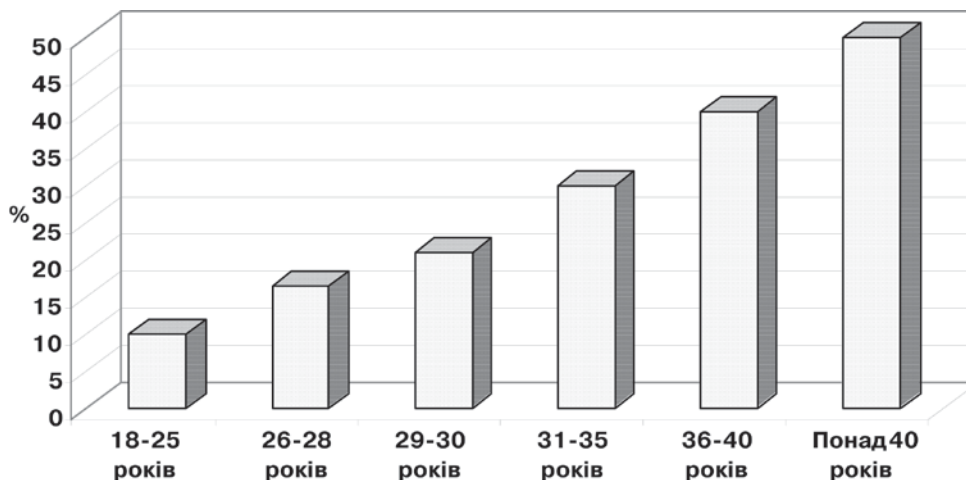
сарева розтину, як екстрагенітальні захворювання, несприятливий перинатальний результат в анамнезі, тривала безплідність, неодноразові спроби застосування ДРТ тощо.

Залежно від віку змінювалося основне показання до оперативного розродження. Так, якщо у 18–25, 26–28, 29–30-річних роділей основними показаннями були тазове передлежання плода і аномалії пологової діяльності, то у вікових підгрупах 36–40 і понад 40 років серед показань лідирував так званий обтяжений анамнез. У пограничній підгрупі пацієнок віком 31–35 років основними показаннями у рівних частинах виявилися обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (16,3%), тазове передлежання плода (15,4%), аномалії пологової діяльності (16,6%).

Ураховуючи, що майже 30% пацієнок, розроджених шляхом кесарева розтину, прооперовані у зв'язку з наявністю неспроможного рубця на матці, була проаналізована частота цього показання (як головного) у першо- і повторнороділей.

Підвищення частоти кесарева розтину у зв'язку з рубцем на матці відзначено у першороділей, що зумовлено збільшенням з віком числа попередніх оперативних втручань у зв'язку з наявністю міоми матки. Дещо інша картина спостерігалася у повторнороділей: у всіх вікових підгрупах головним показанням до абдомінального розродження був рубець на матці після кесарева розтину – більше 50%.

Як зазначалося вище, розродження через природні пологові шляхи відбулося у 467 (65,3%) з 715 пацієнок різних вікових підгруп: у 169 першороділей і у 298 повторнороділей. Відповідно до того, що частота кесарева розтину прогресивно підвищувалася зі збільшенням віку, зменшувалася кількість пацієнок у відповідних підгрупах, що народили самостійно. Так, якщо з 69 18–25-річних пацієнок пологи через природні пологові шляхи відбулися у 61 (88,1%), то у пацієнок віком понад 40 років цей показник був значно нижчий і становив 49,7% (31 з 63).



Частота кесарева розтину у пацієнок різних вікових підгруп, %

Проведений аналіз частоти пологів залежно від паритету пацієнток засвідчив, що кількість тих, що народили через природні пологові шляхи, зменшується як в першо-, так і в повторнороділей. Проте темпи цього зменшення цілком зіставні у першо- і повторнороділей молодше 30 років, тоді як у більш старших вікових підгрупах чітко залежать від паритету.

Особливо виражені були відмінності у частоті самостійних пологів у першо- і повторнороділей віком 36–40 і понад 40 років. З 85 першороділей 36–40-річного віку лише 26 народили самостійно (30,6%). Серед повторнороділей аналогічної вікової підгрупи цей показник становив 66,7% (174 з 261 пацієнтки). З 12 першороділей віком понад 40 років пологи через природні пологові шляхи відбулися лише в однієї. У повторнороділей такого самого віку частота самостійних пологів, як і слід було очікувати, була значно вищою – 58,8%.

Під час оцінювання середньої тривалості I періоду пологів у пацієнток різних вікових підгруп встановлено, що відмінності спостерігаються лише між віковими підгрупами до і понад 30 років.

Велика тривалість I періоду пологів у пацієнток у вікових підгрупах 31–35, 36–40 і понад 40 років, мабуть, пояснюється більш високою частотою слабкості пологової діяльності у жінок старшої вікової категорії.

Під час аналізу даного показника з урахуванням паритету встановлено, що у всіх вікових підгрупах тривалість I періоду пологів була дещо меншою у повторнороділей. Відсутність відмінностей у тривалості перших і повторних пологів в найстаршій віковій підгрупі (понад 40 років) пояснюється тим, що у групі першороділей була лише одна пацієнтка, що народила через природні пологові шляхи (42 роки, тривалість I періоду пологів 7 год 10хв – 430 хв).

Суттєвих розбіжностей у середній тривалості I періоду пологів у першо- і повторнороділей не виявлено. З підвищенням віку збільшувалася кількість пацієнток, у яких тривалість I періоду перевищувала нормативний показник у популяції згідно з сучасними уявленнями – 10–12 год у першороділей, 7–9 год – у повторнороділей [1–3].

Що стосується першороділей, то у групах наймолодших пацієнток (18–25, 26–28 років) тривалість I періоду пологів перевищила 12 год лише у 2,4% жінок. У 29–30, 31–35-річних цей показник становив 6,6%. Найбільшою (14,8%) була частка пацієнток з тривалістю I періоду пологів понад 12 год у віці 36 років і старших. При цьому необхідно відзначити, що в жодному спостереженні тривалість I періоду пологів не перевищувала 14 год 30 хв. А максимальна тривалість I періоду пологів у жодної з 29–30 і 31–35-річних жінок не перевищувала 10 год 15 хв і 13 год 50 хв – у пацієнток віком 36–40 і понад 40 років. У групі повторнороділей кількість пацієнток, тривалість I періоду пологів у яких перевищувала 9 год, також різнилася залежно від віку. Так, у групі найбільш молодих жінок (18–25, 26–28 років) у жодної тривалість I періоду не перевищувала 8 год. Зі збільшенням віку кількість повторнороділей, у яких тривалість I періоду зростає, збільшується.

Одним з важливих завдань, які були поставлені під час проведення даного дослідження, було визначення впливу тимчасового проміжку між попередніми і цими пологами (інтергенеративний інтервал) на тривалість пологів. У зв'язку з цим був окремо проаналізований перебіг пологів у 298 повторнороділей, які народили через природні пологові шляхи.

Як встановлено у даному дослідженні, часовий інтервал між пологами практично не впливав на тривалість I періоду пологів. Спостерігалась лише незначна тенденція до подовження I періоду у міру збільшення інтергенеративного інтервалу.

Так, у разі терміну даного інтервалу до 6 років тривалість I періоду у середньому становила 5 год 32 хв±61 хв, від

6 до 10 років – 5 год 55 хв±46 хв, від 11 до 15 років – 6 год 25 хв±51 хв, від 16 до 20 років – 6 год 45 хв±62 хв, більше 20 років – 6 год 21 хв±63 хв.

Особливий інтерес представляли вікові підгрупи повторнороділей віком 36–40 і понад 40 років, оскільки саме у цих вікових підгрупах спостерігався великий проміжок часу між пологами (більше 15 років), що само по собі слугує підставою для розширення показань до проведення планового кесарева розтину. Так, тривалість I періоду пологів при інтергенеративному інтервалі 16–20 років і понад 20 років становила 406,4±58 хв і 327,0±44,8 хв відповідно у повторнороділей віком 36–40 років. У пацієнток віком понад 40 років середня тривалість I періоду пологів дорівнювала відповідно 413,1±49,5 хв і 420,0±50 хв. При цьому тривалість I періоду пологів у цих пацієнток практично не відрізнялася від такої при значно менших часових проміжках після попередніх пологів.

Далі було проаналізовано взаємозв'язок величини інтергенеративного інтервалу з тривалістю I періоду пологів у пацієнток виділених вікових підгруп. Як засвідчив проведений аналіз, зі збільшенням віку повторнороділей трохи (статистично недостовірно) зростала тривалість I періоду пологів, не перевищуючи показників (9 год) популяції у 96,5% пацієнток. У решти 3,5% повторнороділей тривалість періоду розкриття шийки матки становила від 9 год до 13 год 30 хв.

Отримані дані дозволяють вважати, що тривалий інтергенеративний інтервал не є чинником ризику збільшення тривалості пологового акту. Тим паче, що не було відзначено різниці у частоті слабкості пологової діяльності у структурі показань до екстреного кесарева розтину у різних вікових підгрупах. Частота слабкості пологової діяльності варіювала у них від 1,6 до 2,9%.

Отже, тривалий часовий проміжок між пологами за відсутності ускладнень перебігу вагітності і пологів сам по собі не повинен слугувати основним показанням до проведення планового кесарева розтину.

Особливий інтерес представляють отримані дані під час аналізу частоти переносування з урахуванням паритету. Частота даного ускладнення у повторнороділей з віком підвищувалася (2,5% – у жінок віком 18–25 років, 4,4% – у жінок 31–35 років, 6,4% – у пацієнток 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 становила 6,6%, що було у 1,5–2 рази нижче, ніж у молодших пацієнток. Серед першороділей віком понад 40 років переносування не діагностовано у жодному спостереженні. Отримані результати демонструють: першороділей старшого віку (більше 35 років) частіше розроджують у плановому порядку.

Переносуванням і пологами, що запізнилися, ускладнилася вагітність у 45 (6,3%) з 715 пацієнток. Частота цього ускладнення вагітності мала тенденцію до зниження зі збільшенням віку, становлячи 8,3% у пацієнток віком 18–25 років і 5,2% – у пацієнток віком понад 40 років. Як свідчать отримані дані, частота переносування була зіставною у 18–25 і 26–28-річних (8,3% і 8,8% відповідно), у 29–30 і 31–35-річних (7,5% і 7% відповідно), а також у жінок віком 36–40 років і понад 40 років (5,1% і 5,2% відповідно). Отже, найнижчі показники частоти переносування вагітності відзначені серед пацієнток віком 36 років і старших. Настільки низьку частоту пологів, що запізнилися, у цій віковій категорії пацієнток можна пояснити пильнішою увагою лікарів до вагітних старшої вікової групи, активнішою тактикою ведення: допологова госпіталізація і підготовка шийки матки до пологів, розширення показань до проведення планового кесарева розтину, що дозволяло не допустити переносування.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать, що перебіг пологів у жінок різного віку має свої специфічні особливості, які залежать від віку, репродуктивного анамнезу та наявності супутньої генітальної патології. Частота абдомінального розродження зростає залежно від віку пацієнток та наявності порушень репродуктивної функції. Рівень перед-

часних пологів також зростає зі збільшенням віку вагітних. Частота переносування вагітності і пологів, що запізнилися, має тенденцію до зниження зі збільшенням віку, що пояснюється пильнішою увагою до вагітних старшої вікової групи і активнішою тактикою ведення.

Отримані результати необхідно урахувати під час розроблення тактики ведення пологів у жінок різного віку та паритету.

Особенности течения родов у женщин различного возраста

В.В. Маркевич

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

Материалы и методы. Были выделены следующие возрастные подгруппы: 8–25, 26–28, 29–30, 31–35, 36–40 лет, более 40 лет среди 715 женщин. Из них 281 была первородящей, а 434 – повторнородящие. Проведены клинико-лабораторные исследования и инструментальное обследование.

Результаты. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что течение родов у женщин различного возраста имеет свои специфические особенности, которые зависят от возраста, репродуктивного анамнеза и наличия сопутствующей генитальной патологии. Частота абдоминального родоразрешения возрастает в зависимости от возраста и наличия нарушений репродуктивной функции. Уровень преждевременных родов также возрастает с увеличением возраста беременных. Частота перенашивания беременности и запоздалых родов имеет тенденцию к снижению с увеличением возраста, что объясняется большим вниманием к ведению беременных старшей возрастной группы и активной тактикой ведения.

Заключение. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке тактики ведения родов у женщин различного возраста и паритета.

Ключевые слова: роды, осложнения, различный возраст.

Features of current of labors at women of various age

V.V. Markevich

The objective: to study features of current of labors 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 I was primipara, and 434 – multipara. Clinic-fd-laboratory and tool examination was conducted.

Results. Results of the conducted researches testify that the current of labors at women of various age has the specific features which depend on age, the genesial anamnesis and existence of accompanying genital pathology. Frequency of an abdominal delivery increases depending on age and existence of disturbances of genesial function. Level of premature births also increases with augmentation of age of pregnant women. Frequency of late pregnancy and overdue labors tends to depression with age augmentation that the attention to maintaining women of the senior age group and active tactics of maintaining speaks larger.

Conclusion. The received results needs to be considered when developing tactics of maintaining labors at women of various age and parity.

Key words: labors, 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. Хаша 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 імунології 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 18.06.2018

Современные подходы к лечению эндометриoidных кист яичников

О.С. Шаповал

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

Медицинские аспекты здоровья женщины №8 (105) 2016

Несмотря на широкий диапазон лечебно-диагностических возможностей решения проблемы эндометриoidных кист яичников, частота рецидивов заболевания и отсутствие периода стойкой ремиссии после наступления беременности указывают на необходимость поиска новых подходов к ведению этой категории больных.

В ходе проведенного исследования установлено, что у пациенток с эндометриoidными кистами яичников на фоне традиционного лечения (препараты прогестерона, противовоспалительная терапия) наблюдалась исходная активация гуморального звена иммунной системы, что являлось показанием к иммунокоррекции. У больных, получавших комплексную терапию с использованием иммуномодулятора галавит и натурального онкопротектора с антипролиферативным механизмом действия Индол-Ф, отмечена нормализация иммунного гомеостаза, а также стабилизация процессов апоптоза и пролиферации как основных этиопатогенетических звеньев эндометриoidной болезни. При проведении контрольного ультразвукового исследования в динамике через 1 и 3 мес у лиц, продолжающих принимать Индол-Ф в комбинации с гормональной терапией, зарегистрировано уменьшение размеров патологического образования яичника по сравнению с женщинами, в схему лечения которых этот препарат не был включен. Наряду с благоприятным влиянием на эндометриoidные гетеротопии Индол-Ф оказывал выраженный антипролиферативный эффект на гиперпластически измененный эндометрий, диагностированный до начала лечения у 27% больных. Через 3 мес терапии необходимости в проведении биопсии эндометрия в данной группе пациенток не было.

Ключевые слова: эндометриoidные кисты яичников, репродуктивный возраст, иммунокоррекция, Индол-Ф, галавит.

Диагностика и лечение эндометриoidной болезни является одной из главных проблем современной гинекологии ввиду ее широкого распространения среди женщин репродуктивного возраста [2, 6]. Так, по данным ряда исследований, в мире примерно 176 млн женщин репродуктивного возраста страдают эндометриозом [3]. Отсутствие стойкой ремиссии процесса, даже после оперативного лечения [1, 2, 8], наличие стойкого болевого синдрома как одного из основных проявлений заболевания во многом влияют на качество жизни современной женщины. Наиболее распространенными формами болезни считаются эндометриоз яичников и аденомиоз, частота которых варьирует от 12 до 40% [2–4, 7]. Именно эта локализация поражений, а также высокая вероятность спайкообразования во многом определяют возникновение бесплодия, которое, по данным разных авторов, при эндометриозе диагностируется у 20–50% женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Для большинства пациенток с диагнозом эндометриоза, уже единожды реализовавших репродуктивную функцию, вопрос о возможности наступления следующей беременности по-прежнему является актуальным.

Несмотря на негативные прогнозы, эндометриозу не во всех случаях сопутствуют проблемы с зачатием. Определенная часть лиц, страдающих этим заболеванием, могут

забеременеть в отсутствие лечения. Однако ожидать полного регресса заболевания в результате беременности не представляется возможным, что обуславливает актуальность этой проблемы у рожавших женщин.

На сегодняшний день существующие подходы к терапии эндометриoidных кист яичников позволяют на какое-то время купировать проявления болезни. Консервативные и оперативные методики обеспечивают лишь временную стабилизацию патологического процесса, и уже в течение первых 5 лет после цистэктомии частота рецидивов составляет 50–55% [2]. Поэтому остается крайне необходимым изучение новых аспектов этиопатогенеза эндометриoidной болезни.

Одну из основных, а возможно, и главную, ролей в патогенезе эндометриоза играют иммунологические нарушения [5, 9, 10, 12], отрицательно сказывающиеся на процессах овуляции. Эти нарушения особенно важно выявлять в группе пациенток с ранее реализованным репродуктивным потенциалом, у которых эндометриоз не всегда имеет локальный характер, что может создавать определенные трудности для проведения хирургических вмешательств. Высокий пролиферативный потенциал эндометриoidных гетеротопий, угнетение процессов апоптоза, активация факторов роста и ангиогенеза указывают на сходство эндометриоза и онкопатологии. Автономность очагов пролиферации на фоне общих изменений в иммунной системе обуславливают необходимость выработки комплексного подхода к терапии эндометриоза.

Цель настоящего исследования заключалась в оценке эффективности различных схем лечения опухолеподобных образований яичников у пациенток с ранее реализованным репродуктивным потенциалом с учетом основных патогенетических звеньев эндометриoidной болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследовано 80 женщин в возрасте 17–49 лет. Первую (контрольную) группу составили 50 здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста без признаков гинекологической и хронической соматической патологии, обратившихся в лечебное учреждение по вопросам выбора метода контрацепции. Вторую (основную) группу сформировали 30 женщин, у которых при ультразвуковом исследовании (УЗИ) была выявлена эндометриoidная киста яичника. Все пациентки имели роды в анамнезе. В зависимости от схемы терапии их разделили на две подгруппы: подгруппу 2а (n=15) традиционного лечения, включавшего препараты прогестерона и противовоспалительную терапию, и подгруппу 2б (n=15). Участницы последней, кроме традиционного лечения, получали препарат галавит, обладающий иммуномодулирующим и адаптогенным действием, по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 20 дней, а также антипролиферативный препарат растительного происхождения Индол-Ф® (ООО ПТФ «Фармаком», Украина) по 1 капсуле 2 раза в день в течение 3 мес. В возрастном аспекте основная и контрольная группы были репрезентативны.

С целью оценки эффективности терапии всем пациенткам проводили УЗИ органов малого таза до начала лечения и через 1 и 3 мес после его завершения. При проведении исследования анализировали состояние матки и

Данные УЗИ участниц исследования до начала лечения (M±m, мм)

Показатели	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=30)
<i>Параметры матки</i>		
Длина, мм	51,58±0,48	47±1,1*
Ширина, мм	46,42±0,62	44,14±1,47
Толщина, мм	35,08±0,54	38,23±1,36*
Средняя величина М-эхо	6,12±0,75	7,37±0,67
<i>Параметры контралатеральных яичников</i>		
Длина, мм	30,32±0,17	36,5±2,48*
Ширина, мм	28,14±0,13	26,81±2,13
Толщина, мм	16,72±0,17	26,27±2,06*
Объем, см ³	7,44±0,67	17,53±4,7*
<i>Параметры яичников с эндометриоидной кистой</i>		
Длина, мм	30,32±0,17	48,22±2,64*
Ширина, мм	28,14±0,13	37,75±2,39*
Толщина, мм	16,72±0,17	30,33±3,48*
Объем, см ³	7,44±0,67	29,91±6,73*

Примечание. * – Статистически значимые различия (p<0,05) относительно контрольной группы.

придатков. Полученные результаты обследования пациенток с эндометриоидными образованиями яичников были сопоставлены с таковыми у лиц контрольной группы. В группе контроля достоверных отличий в эхографических параметрах правого и левого яичников выявлено не было, поэтому для сравнения между группами ориентировались на сонологическую картину правого яичника женщин группы контроля как наиболее функционально активного.

У всех участниц изучались показатели адаптивного иммунитета. Определение субпопуляционного состава лимфоцитов проводилось с использованием моноклональных антител к антигенам CD3+ (общее количество Т-лимфоцитов), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (Т-супрессоры), CD19+ (В-лимфоциты) производства НПО «Гранум» (г. Харьков). Диагностика показателей гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG) осуществлялась с применением моноспецифических сывороток против указанных иммуноглобулинов по методу G. Mancini [11].

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием пакета компьютерных программ Statistica (StatSoft Statistica v.6.0). Посредством оценки характера распределения анализируемых показателей по критерию согласия Колмогорова–Смирнова установлено, что большинство из них не подчиняются нормальному закону. Статистическую значимость сравниваемых показателей проводили с использованием критерия серий Вальда–Вольфовица при уровне значимости p<0,05. Анализируемые данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (RQ), величина которого определялась как разность между значениями 75-го и 25-го процентилей ($RQ = 75\%UQ - 25\%LQ$, где UQ – верхний квартиль; LQ – нижний квартиль).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные при сонологическом исследовании матки и яичников, представлены в табл. 1.

В проведенном исследовании в основной группе выявлено достоверное увеличение толщины матки – в 1,09 раза (p<0,05) и уменьшение линейных показателей ее длины в 1,1 раза

(p<0,05) по сравнению с группой контроля. Признаки аденомиоза в виде неоднородности миометрия, наличия в нем включений различной эхоплотности были диагностированы у трети пациенток. Сонологические признаки гиперпластических процессов эндометрия отмечены у 27,27% женщин. Полученные данные свидетельствуют о том, что сопутствующая гиперпролиферативная патология эндометрия у лиц с эндометриоидными кистами яичников, вероятно, является одним из проявлений нарушений механизмов пролиферации – апоптоза, имеющих место при эндометриоидной болезни. Следовательно, схема лечения этой категории больных требует включения препаратов с антипролиферативным эффектом для коррекции сопутствующей гинекологической патологии, а также стабилизации и подавления роста эндометриоидных гетеротопий. Поэтому назначение препарата Индол-Ф в данном случае является патогенетически оправданным.

Ранее при исследовании иммунного статуса у женщин с эндометриоидной болезнью были выявлены изменения, которые характеризовались сохраненным количеством Т-лимфоцитов и их субпопуляций, незначительным увеличением числа В-лимфоцитов, гиперглобулинемией.

Основываясь на этих результатах, нами был проведен сравнительный анализ состояния иммунного статуса у пациенток, получавших традиционное и комплексное лечение. У женщин подгруппы 2а при лечении традиционными методами значения показателей Т-клеточной системы (CD3+, CD4+, CD8+) практически соответствовали таковым у лиц групп контроля и сравнения (табл. 2).

При оценке показателей гуморального иммунитета уровень CD19+ был повышен на 10% относительно группы контроля и практически соответствовал значениям группы сравнения. Отмечалось повышение концентраций IgA, IgM, IgG относительно группы контроля на 11, 54, 48 % и относительно группы сравнения на 17, 11 и 3% соответственно, что является статистически недостоверным, но клинически значимым (табл. 3).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что несмотря на проведение традиционной терапии по поводу

Состояние клеточного звена иммунной системы у женщин с эндометриоидными кистами в зависимости от схемы терапии (Me [75%Q – 25%Q = RQ])

Показатель, единицы измерения	1-я группа (n=50)	Подгруппа 2а (n=15)	Подгруппа 2б (n=15)
CD3+, %	63,7 (67,1-59,8 = 7,3)	63,9 (68,2-57,7 = 10,5)	63,9 (67,9-58,5 = 9,4)
CD4+, %	38,7 (44,2-31,8 = 12,4)	39,5 (46,3-31,7 = 14,6)	39,7* (45,1-32,6 = 12,5)
CD8+, %	25,6 (39,0-21,3 = 17,7)	24,7 (37,2-20,6 = 16,6)	25,0 (38,4-21,7 = 16,7)

Примечание. * – Статистически значимые различия (p<0,05) относительно контрольной группы.

Состояние гуморального звена иммунной системы у рожавших женщин с эндометриозом в зависимости от применяемого лечения (Me [75%Q – 25%Q = RQ])

Показатель, единицы измерения	1-я группа (n=50)	Подгруппа 2а (n=15)	Подгруппа 2б (n=15)
CD19+, %	17,2 (23,1-15,6 = 7,5)	19,0 (24,7-15,7 = 9,0)	18,2 (23,9-14,8 = 9,1)
IgA, г/л	1,8 (2,3-0,9 = 1,4)	2,0 (2,5-1,6 = 0,9)	2,0 (2,6-1,4=1,2)
IgM, г/л	1,1 (2,5-0,4=2,1)	1,7* (2,9-0,6 = 2,3)	1,4 (2,6-0,5=2,1)
IgG, г/л	10,2 (13,1-6,7 = 6,4)	11,0 (12,8-7,3 = 5,5)	11,0 (13,0-7,1= 5,9)

Примечание. * – Статистически значимые различия (p<0,05) относительно контрольной группы.

эндометриоидных кист яичников, у этих больных имеют место иммунные нарушения, в частности, активация гуморального звена иммунной системы, что может осложниться развитием в будущем вторичных бактериальных инфекций. Это указывает на патогенетическую необходимость применения иммуномодуляторов.

Препаратом выбора для данной группы больных был галавит (аминодигидрофалазиндион натрия), основными мишенями действия которого являются фагоцитоз и антителогенез (особенно синтез IgG). Этот препарат назначался по 0,1 г 2 раза в сутки курсом 20 дней. Комплексное лечение дополнялось назначением препарата Индол-Ф с антипролиферативной и проапоптической активностью по 1 капсуле 2 раза в сутки во время еды в течение 3 мес. Индол-Ф – комбинированный препарат, в состав которого входят индол-3-карбинол (I3C) 90 мг, смесь овощей семейства крестоцветных 238 мг, экстракт брокколи 10 мг, витамин С 50 мг. I3C блокирует гормонозависимые и гормононезависимые механизмы, активизирующие патологический клеточный рост в гормонозависимых органах и тканях женской репродуктивной системы. Кроме того, этот компонент оказывает избирательное действие на клетки с высоким пролиферативным потенциалом. Антипролиферативный эффект I3C реализуется несколькими механизмами, основной из которых заключается в нормализации метаболизма и баланса эстрогенов, снижении образования патологического метаболита 16 α -гидроксистерона путем активации определенных изоформ цитохрома P450. I3C оказывает влияние на систему цитоплазматических протеинкиназ, передающих сигнал с поверхности к ядру клетки (факторы роста EGF и IGF, ядерный фактор транскрипции NF- κ B). Антипролиферативное действие осуществляется также посредством ингибирования эффектов провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1).

У женщин подгруппы 2б при комплексном лечении показатели клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+) соответствовали значениям контроля и группы сравнения. Показатели, характеризующие состояние гуморального иммунитета (CD19+), у них превышали значения таковых у женщин группы контроля на 6% и были снижены относительно группы сравнения на 6%. Отмечалось повышение концентраций IgA, IgM, IgG на 11, 27 и 7% относительно группы контроля и снижение на 17, 26, 43% соответственно относительно группы сравнения. На фоне терапии препаратами Галавит и Индол-Ф наблюдалось восстановление до физиологических уровней показателей гуморального иммунитета. Наряду с коррекцией иммунных нарушений приоритетным являлось также сбалансирование процессов пролиферации, одного из основных этиопатогенетических звеньев эндометриоидной болезни. С учетом инвазивного характера процедуры оценки пролиферативного потенциала ткани (изучение операционного материала капсулы кисты яичника) анализ эффективности терапии было предложено проводить на основании ультразвуковой картины через 1 и 3 мес после лечения. К моменту выполнения сонологического скрининга пациентки подгруппы 2б получали препараты прогестерона и Индол-Ф. В подгруппе 2а терапия продолжалась препаратами прогестерона.

Исходы лечения участниц исследования представлены в таблицах 4, 5.

Результаты УЗИ показали некоторое уменьшение линейных размеров матки в подгруппах 2а и 2б. Через 1 и 3 мес терапии отмечалось также уменьшение линейных размеров и объема контралатерального яичника, а также яичника с эндометриоидной кистой. Различия в группах через 1 и 3 мес терапии не были статистически достоверными, но клинически значимыми. При этом выявлено статистически значимое уменьшение средних величин М-эхо в группе пациенток, принимавших Индол-Ф, по сравнению с лицами, получавшими традици-

Данные УЗИ в динамике у участниц исследования через 1 мес терапии (M±m, мм)

Показатели	1-я группа (n=50)	Подгруппа 2а (n=15)	Подгруппа 2б (n=15)
<i>Параметры матки</i>			
Длина, мм	51,58±0,48	46±1,9*	45±1,7*
Ширина, мм	46,42±0,62	44,02±1,12*	42,17±1,54*
Толщина, мм	35,08±0,54	37,44±1,26	37,12±1,38
Средняя величина М-эхо	6,12±0,75	7,37±0,67	7,34±0,63
<i>Параметры контралатеральных яичников</i>			
Длина, мм	30,32±0,17	35,3±1,32*	34,3±1,17*
Ширина, мм	28,14±0,13	24,11±1,98*	23,75±1,08*
Толщина, мм	16,72±0,17	26,17±1,36*	25,24±1,15*
Объем, см ³	7,44±0,67	15,23±2,23*	14,32±1,57*
<i>Параметры яичников с эндометриоидной кистой</i>			
Длина, мм	30,32±0,17	46,34±2,14*	44,17±2,35*
Ширина, мм	28,14±0,13	36,28±2,19*	34,72±2,15*
Толщина, мм	16,72±0,17	29,26±3,23*	27,32±3,48*
Объем, см ³	7,44±0,67	28,17±3,43*	25,54±3,53*

Примечание. * – Статистически значимые различия (p<0,05) относительно контрольной группы.

Данные УЗИ у участниц исследования через 3 мес терапии (M±m, мм)

Показатели	1-я группа (n=50)	Подгруппа 2а (n=15)	Подгруппа 2б (n=15)
<i>Параметры матки</i>			
Длина, мм	51,58±0,48	45,82±0,85*	44,13±0,85*
Ширина, мм	46,42±0,62	43,16±0,43*	41,14±0,47*†
Толщина, мм	35,08±0,54	36,45±1,12	35,42±1,14
Средняя величина М-эхо	6,12±0,75	6,28±0,34	5,18±0,33†
<i>Параметры контралатеральных яичников</i>			
Длина, мм	30,32±0,17	34,3±1,17*	32,6±1,32
Ширина, мм	28,14±0,13	24,09±1,08*	23,35±1,16*
Толщина, мм	16,72±0,17	25,94±1,15*	23,76±1,23*
Объем, см ³	7,44±0,67	14,32±1,57*	13,28±1,32*
<i>Параметры яичников с эндометриоидной кистой</i>			
Длина, мм	30,32±0,17	45,22±1,34*	42,35±1,65*
Ширина, мм	28,14±0,13	35,75±1,38*	32,58±1,34*
Толщина, мм	16,72±0,17	28,37±2,37*	24,37±2,43*
Объем, см ³	7,44±0,67	27,91±4,76*	22,93±4,73*

Примечание. * – Статистически значимые различия (p<0,05) относительно контрольной группы;

† – статистически значимые различия (p<0,05) относительно подгруппы 2а.

онное лечение. Такие результаты свидетельствуют о стабилизации пролиферативного потенциала клеток, при этом состояние эндометрия как наиболее активно пролиферирующая структура в организме подтверждает данный факт. Все пациентки, принимавшие комбинированную терапию и впоследствии находящиеся на длительной терапии препаратом Индол-Ф, отмечали хороший профиль переносимости лекарственных средств; побочных эффектов выявлено не было.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с эндометриоидными кистами яичников на долечebном этапе были выявлены нарушения в иммунной системе, которые характеризовались увеличением количества В-лимфоцитов и основных групп иммуноглобулинов, что указывало на нарушение механизмов иммунной защиты организма и подтверждало их участие в патогенезе заболевания.

2. У лиц, получавших традиционную терапию, по окончании ее курса по-прежнему наблюдалась активация гуморального звена иммунной системы, что указывало на необходимость иммунокоррекции.

3. У пациенток, которым была назначена комплексная терапия препаратами Галавит и Индол-Ф, отмечена нормализация иммуногомеостаза организма.

4. У 27% больных с эндометриоидными кистами яичников диагностируются гиперпластические процессы эндометрия, что свидетельствует о повышенном пролиферативном потен-

циале и общности основных этиопатогенетических звеньев эндометриоидной болезни и фоновой патологии эндометрия. Выявленные особенности диктуют необходимость назначения препаратов с антипролиферативным эффектом.

5. На фоне приема препарата Индол-Ф зафиксирован регресс эндометриоидных образований и отсутствие данных относительно гиперпролиферативной патологии эндометрия, что свидетельствует о повышении эффективности проводимого лечения и возможности рекомендации этой схемы для дальнейшего применения.

Сучасні підходи до лікування ендометріоїдних кіст яєчників
О.С. Шаповал

Незважаючи на широкий діапазон лікувально-діагностичних можливостей вирішення проблеми ендометріоїдних кіст яєчників, частота рецидивів захворювання і відсутність періоду стійкої ремісії після настання вагітності вказують на необхідність пошуку нових підходів до ведення цієї категорії хворих.

У ході проведеного дослідження встановлено, що у пацієток з ендометріоїдними кістами яєчників на фоні традиційного лікування (препарати прогестерону, протиспайкова терапія) спостерігалася початкова активація гуморальної ланки імунної системи, що було показанням до імунотерапії. У хворих, які отримували комплексну терапію з використанням імуномодулятора галавіт і натурального онкопротектора з антипроліферативним механізмом дії Индол-Ф, відзначено нормалізацію імунгомеостазу, а також стабілізацію процесів апоптозу та проліферації як основних етіопатогенетичних ланок ендометріоїдної хвороби. При проведенні контрольного ультразвукового дослідження в динаміці через 1 і 3 міс в осіб, які продовжували приймати Индол-Ф у комбінації з гормональною терапією, зареєстровано зменшення розмірів патологічного утворення яєчника порівняно з жінками, у схему лікування яких цей препарат не було включено. Поряд зі сприятливим впливом на ендометріоїдні гетеротопії Индол-Ф чинив виражений антипроліферативний ефект на гіперпластично змінений ендометрій, діагностований до початку лікування у 27% хворих. Через 3 міс терапії необхідності у проведенні біопсії ендометрія в цій групі пацієток не було.

Ключові слова: ендометріоїдні кісти яєчників, репродуктивний вік, імунотерапія, Индол-Ф, галавіт.

Modern approaches to the treatment of endometrioid ovarian cysts
O.S. Shapoval

Despite the wide range of diagnostic and treatment capabilities of solving the problem of endometrioid ovarian cysts, the recurrence rate of the disease and absence of sustained remission period after the onset of pregnancy indicate the necessity of search of new approaches to the management of this category of patients.

Study found that in patients who received conventional therapy (antibiotics and anti-adhesion therapy) at the end of treatment there was observed the initial activation of humoral immune system, indicating the need for immunocorrection. In patients who received a complex therapy with the use of immunomodulator galavit and natural onkoprotector with antiproliferative mechanism of action Indole-F, there were detected the normalization of immune homeostasis and stabilization of the processes of proliferation and apoptosis as the main etiopathogenetic links of endometrial disease. During ultrasound investigation in the dynamics after 1 and 3 months in individuals who continued to receive Indole-F in combination with hormonal therapy reducing the size of abnormal ovary formation was detected in comparison with women, who didn't receive such treatment. Along with a favorable impact on endometriosis heterotopia Indole-F had a pronounced antiproliferative effect on hyperplastic endometrium, diagnosed before treatment in 27 % of patients. After 3 months of treatment there was no necessity to conduct a biopsy of the endometrium in this group of patients.

Key words: endometrioid ovarian cysts, reproductive age, immunocorrection, Indole-F, galavit.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза к профилактике // Проблемы репродукции. – 2008. – № 2 (14). – С. 53–58.
2. Гаспарян С.А., Ионова Р.М., Полова О.С. Эндометриоз и фертильность. Ключевые моменты лечения // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – № 4. – С. 66–72.
3. Дамиров М.М. Аденомиоз. – М.: Бионорм-Пресс, 2004. – 320 с.
4. Ищенко И.А., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. – М.: Гэотар-Мед, 2002. – 104 с.
5. Линде В.А., Татарова Н.А., Гришанин О.И. Иммунологические аспекты эндометриозов // Проблемы репродукции. – 2008. – № 14 (4). – С. 74–77.
6. Пересада О.А. Эндометриоз: диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты // Медицинские новости. – 2009. – № 14. – С. 15–26.
7. Уняня А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А. Активный и неактивный аде-

- номииоз: клинко-морфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – № 2. – С. 25–30.
8. Budinetz T., Sanfilippo J.S. Treatment of endometriosis: a hormonal approach // Minerva Ginecol. – 2010. – № 62 (4). – P. 373–380.
9. Dmowski W.P., Braun D.P. Immunology of endometriosis // Res Clin Obstet Gynaecol. – 2004. – № 18 (2). – P. 245–263.
10. Kammer-Bartosinska A., Szillo K., Tchorzewski H. Innate immunity participation in the pathogenesis of endometriosis // Gynecol Pol. – 2003. – № 74 (9). – P. 595–967.
11. Mancini G., Carbonare A., Henemans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion // Immunochimistry. – 1965. – № 2. – P. 35.
12. Song M., Karabina S.A., Kartaradze N. Presence of endometrial epithelial cells in the peritoneal cavity and the mesothelial inflammatory response // Fertil Steril. – 2003. – № 79 (1). – P. 789–794.

Эффективность препарата Мастодинон® для коррекции масталгии у женщин в пре- и перименопаузе

Н.И. Рожкова^{1,2}, И.И. Бурдина¹, С.Б. Запирова¹, М.Л. Мазо¹, С.П. Прокопенко¹, О.Э. Якобс¹

¹Национальный центр онкологии репродуктивных органов ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва

²Кафедра клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК РУДН, г. Москва

Гинекология. 2016; 06: 28-31

Цель исследования – изучение эффективности применения препарата Мастодинон® для лечения масталгии у женщин в пре- и перименопаузе.

Материалы и методы. Исследование проводилось в течение 12 мес. Пациентки, предъявляющие жалобы на боль в молочной железе, проходили комплексное обследование (клинико-рентгено-сонографическое) и анкетирование при первом визите и далее каждые 6 мес. Прием и обследование пациенток проводились трижды: до начала лечения, через 6 мес после его начала и через год. Терапия проводилась лекарственным препаратом растительного происхождения Мастодинон® 2 курсами по 3 мес с перерывами 2,5–3 мес.

Результаты. Нами было обследовано 38 пациенток в возрасте 45–56 лет. Большинство женщин данной группы многие годы наблюдались по поводу мастопатии различных форм и степеней выраженности. Через 6 мес после начала приема Мастодинона большинство пациенток отметили уменьшение или отсутствие болезненности в молочной железе, улучшение психоэмоционального состояния. Положительный эффект разной степени наблюдался у 71,05% пациенток. Через 1 год после начала лечения выявлена стабилизация лечебного действия препарата Мастодинон® в 83,3% случаев в виде отсутствия возобновления боли в молочной железе или отсутствия усиления болевого симптома у тех женщин, у которых боль не была полностью купирована. Мастодинон® показал высокую эффективность, хорошую переносимость при лечении мастопатии у женщин в пре- и перименопаузе, повысил уровень качества жизни пациенток.

Ключевые слова: мастопатия, масталгия, Мастодинон®.

Доброкачественные изменения молочной железы относятся к наиболее распространенным заболеваниям у женщин. Они различны по клиническому, морфологическому и этиологическому признакам. Важной отличительной особенностью этих процессов является сложность четкой дифференцировки физиологических и патологических изменений. Это обусловлено тем, что даже нормальное строение молочной железы характеризуется большой вариабельностью не только у разных женщин, но и у одной и той же женщины в зависимости от состояния репродуктивной системы, периода менструального цикла, возраста [1–5].

Достижения науки, современные условия жизни создают основу для увеличения численности и возраста населения, в том числе и женского. На сегодняшний день женщины в постменопаузе составляют примерно 10% от общего населения планеты. Ежегодно к этому числу прибавляется 25 млн, а к 2020 г. ожидается увеличение этой цифры до 47 млн. Существует прогноз, что к 2030 г. количество женщин старше 30 лет составит 1,2 млрд [6–8]. В связи с этим в современном обществе растет интерес к проблемам здоровья женщин старшей возрастной группы. Значительное внимание маммологи

уделяют лечению диффузных доброкачественных заболеваний у женщин детородного возраста, подчас забывая и делая меньше акцент на проблемах пациенток в пре- и менопаузальный период.

Продолжительность жизни растет, и вопрос ее качества приобретает первостепенное значение [3, 9, 10]. На любом отрезке жизни важен оптимальный комфорт физического и эмоционального состояния. Одним из наиболее частых симптомов, сопровождающих многих женщин на протяжении долгих лет, является масталгия. По данным литературы, в пери- и менопаузе ею страдают не менее 10% женщин [7, 11]. Если в детородный период боль в молочной железе характеризуется определенной цикличностью, зависящей от менструального цикла, то в более позднем возрасте масталгия становится более непредсказуемой во временном отношении. Примерно у 50–60% пациенток масталгия исчезает после наступления менопаузы. Но многие женщины продолжают испытывать дискомфорт (болевые ощущения, чувство распирания, отека и т.д.) еще долгие годы. Вазомоторные симптомы, нарушение сна, психоэмоциональные нарушения и масталгия влекут за собой снижение качества жизни. Эти проявления климактерического синдрома требуют внимания и лечения, которое должно учитывать все особенности гормонального статуса и сопутствующие проблемы [2–5, 9].

Назначение терапии должно базироваться на четко поставленном диагнозе, принимая во внимание широкий спектр клинических проявлений, данных анамнеза, эндокринного, неврологического, гинекологического состояния, гормонального фона.

Многие годы наблюдается тенденция назначения заместительной гормональной терапии в пре- и перименопаузе без четких показаний «для улучшения самочувствия», в том числе и для улучшения состояния молочной железы. В последние 10–15 лет число противопоказаний для применения гормональной терапии значительно уменьшилось, а бывшие абсолютные противопоказания стали относительными [1, 6, 11]. Такой подход к назначению гормональных препаратов является сомнительным. В современных условиях увеличение количества доброкачественной и злокачественной патологии молочной железы и репродуктивных органов гормональная терапия должна назначаться строго по показаниям и с учетом желания пациентки.

Для лечения проявления масталгии в пре- и перименопаузе мы использовали препарат Мастодинон®. Препарат напрямую, а также через регуляцию стероидогенеза в яичниках воздействует на молочную железу. Это влияние достигается наличием в препарате основного действующего компонента – Витекса священного (*Vitex agnus castus* – VAC). Мастодинон® действует на клетки-лактотрофы передней доли гипофиза, подавляя избыточную секрецию пролактина (спонтанную или индуцированную). Путем устранения дисбаланса между эстрогенами и прогестероном Мастодинон® приводит

к нормализации состояния молочной железы и купированию болевого синдрома.

Положительное воздействие, оказываемое Мастодином, обусловлено широким спектром его биологической активности. Проведенные ранее исследования показали, что выделенные из растения *Vitex agnus castus* бициклические дитерпены, которые связывают опиоидные рецепторы и b-эндорфины, обладают допаминергической, пролактинингибирующей, холинергической, слабой эстрогенной активностью. Плоды растения содержат ириноиды, флавоноиды и другие биологически активные компоненты, оказывающие действие, сходное с гормоном желтого тела [12].

Основным механизмом действия Мастодиона является стимулирующее воздействие содержащихся в нем биологически активных веществ, дитерпенов на дофаминовые D2-рецепторы передней доли гипофиза, что приводит к сокращению продукции аденозинмонофосфата и повышению выработки допамина, ингибирующего секрецию пролактина. На этом фоне происходит регресс патологических процессов в молочных железах, купирование мастодии при мастопатии и предменструальном синдроме [13–16].

Изучена активность Мастодиона в отношении увеличения коэффициента соотношения метаболитов эстрогенов (2-OHE1/16a-OHE1), являющегося биомаркером выраженности пролиферации в эстрогенчувствительных органах и тканях, экспрессии цитокинов, отражающих состояние спонтанных апоптотических реакций. VAS повышает продукцию лимфоцитами интерлейкина-10, обладающего антипролиферативным действием за счет активации апоптоза, а также снижает продукцию фактора некроза опухоли, стимулирующего пролиферативные процессы [17].

Нами наблюдалась группа женщин из 38 пациенток в возрастной группе от 45 до 56 лет. Средний возраст пациенток составил 49–50 лет. У 22 женщины наблюдался регулярный менструальный цикл, у 11 – в течение года нерегулярный, у 5 – последние 3–4 мес менструации отсутствовали.

Большинство женщин данной группы многие годы наблюдались по поводу мастопатии различных форм и степеней выраженности. Все пациентки предъявляли жалобы на боль, чувство распирания и набухания молочных желез, перепады настроения. Пациентки отмечали бессонницу, периодически возникающее чувство тяжести и отечности в молочных железах.

С целью оценки эффективности лекарственного препарата все пациентки прошли комплексное обследование. Были проведены клиническое, маммографическое и сонографическое исследования. У всех 38 пациенток была исключена злокачественная патология молочной железы.

В исследуемую группу не входили пациентки, страдающие тяжелыми хроническими заболеваниями, женщины, применяющие гормональное, обезболивающее лечение, другие фитопрепараты и витаминотерапию.

Наблюдение проводилось на протяжении 1 года.

Перед назначением терапии пациенткам предлагалось заполнить анкету, в которой отражались вопросы о нали-

чии жалоб по состоянию молочной железы (масталгии, отечности, различных неприятных ощущений), о вазомоторных и психоэмоциональных проявлениях (изменение настроения, нервозность, плаксивость, изменения аппетита и т.д.).

Пациентки вели дневники на протяжении всего курса применения препарата Мастодион®, в которых отмечали те или иные изменения состояния и самочувствия.

Мастодион® назначался курсами по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3 мес, с перерывами 2,5–3 мес. Таким образом, было проведено два полных курса приема препарата.

Контрольное динамическое обследование проводилось через 6 мес, оно включало клинический осмотр и сонографию молочной железы.

Заключительное исследование через 1 год после начала лечения включало клиническое, рентгенологическое и сонографическое обследования с целью оценки динамики процесса по объективным критериям.

При каждом посещении врача пациентки делали отметки по визуальной аналоговой шкале, определяя степень выраженности болевых ощущений между двумя крайними точками (от «боли нет» до «самая сильная боль»). Использовалась и шкала grimас боли (от 0 до 10), которая визуально отражала эмоциональное состояние в зависимости от наличия или отсутствия болевого синдрома (масталгии).

В начале исследования при заполнении дневника самочувствия пациентки отмечали:

- наличие склонности к отечности лица, верхних и нижних конечностей – 9 (21,3%);
- перепады настроения – 11 (28,9%);
- депрессия, уныние – 1 (2,6%);
- раздражительность, нервозность, усталость – 16 (42,1%);
- бессонница, нарушение сна – 12 (31,5%);
- болезненность молочных желез, чувство тяжести и отечности тканей молочных желез – 38 (100%).

Анализ ежедневно заполняемых дневников пациенток выявил, что первые отклики на проводимое лечение препаратом Мастодион® начинали проявляться на 15–21-е сутки терапии. Две пациентки отметили улучшение самочувствия на 7–10-е сутки.

На момент повторного приема, через 6 мес, положительный эффект в той или иной степени наблюдался у 27 (71,05%) пациенток. В 1 (2,6%) случае было отмечено усиление масталгии, в 1 (2,6%) случае наблюдалась аллергическая реакция (аллергический ринит), 9 (23,6%) пациенток не отмечали изменения самочувствия. Из общего количества в 2 (5,26%) случаях отмечалось увеличение массы тела на 3–4 кг. Но необходимо отметить, что это не остановило женщин, и они продолжали прием препарата, так как почувствовали отчетливое улучшение самочувствия, что намного улучшило их психоэмоциональное настроение. Увеличение массы тела не имело четкой связи с применением препарата Мастодион®.

Контрольное клинико-сонографическое обследование через 6 мес не выявило заметных визуальных изменений состояния молочных желез у всех пациенток.

Эффективность применения препарата Мастодион®

Жалобы до начала приема Мастодиона	Число пациенток, у которых наблюдались жалобы		
	До лечения	После 1-го курса лечения	После 2-го курса лечения
Боль в молочной железе различной степени	38	9	2
Перепады настроения	11	2	0
Бессонница, нарушение сна	12	4	1
Общая отечность	9	0	0
Раздражительность, усталость	16	5	2
Депрессия, уныние	1	0	0

Через 6 мес приема препарата Мастодинон® пациентки оценивали переносимость лечения: плохая – 2 (5,2%), удовлетворительная – 14 (36,8%), хорошая – 17 (44,7%), отличная – 5 (13,1%). Плохая переносимость проявилась у 2 пациенток. У одной из них была зарегистрирована аллергическая реакция, у другой продолжающаяся масталгия, причиной которой являлась неврологическая патология (миозит).

Большинство пациенток отмечали уменьшение или отсутствие болезненности/отечности молочной железы, улучшение настроения и сна, уменьшение раздражительности, улучшение общего самочувствия (таблица).

Две пациентки отказались продолжать прием препарата по причине наличия неврологической патологии (миозита) и аллергической реакции.

Динамическое комплексное клинико-рентгено-сонографическое обследование 36 пациенток через 12 мес показало незначительное улучшение состояния молочных желез в виде снижения плотности, отечности структурных элементов. В отдельных случаях наблюдалось уменьшение количества кист и их размеров. Стабилизация положительного эффекта в виде уменьшения у 17 (47,2%) или отсутствия у

13 (36,1%) болезненных ощущений наблюдалась у 30 (83,3%) пациенток; 6 (16,6%) пациенток отметили незначительное улучшение самочувствия, но масталгия по-прежнему их тревожила. Данной группе были даны рекомендации о посещении невропатолога для исключения патологии позвоночника. 15 пациенток отметили явный положительный эффект, изъявили желание пролонгировать применение препарата Мастодинон®.

ВЫВОДЫ

1. Препарат Мастодинон® показал свою высокую эффективность и хорошую переносимость при лечении мастопатии у женщин в пре- и перименопаузе. Более 80% пациенток отметили положительный эффект применения Мастодинона.

2. Назначение препарата Мастодинон® позволило добиться улучшения психологического и эмоционального состояния, что, несомненно, повысило уровень качества жизни пациенток.

3. Полученные результаты исследования на протяжении 12 мес позволяют сделать вывод о необходимости длительного применения препарата Мастодинон® для получения более выраженного эффекта лечения.

Ефективність препарату Мастодинон® для корекції масталгії у жінок у пре-і перименопаузі

Н.І. Рожкова, І.І. Бурдіна, С.Б. Запірова, М.Л. Мазо, С.П. Прокопенко, О.Е. Якобс

Мета дослідження: вивчення ефективності застосування препарату Мастодинон® для лікування масталгії у жінок у пре-і перименопаузі.

Матеріали та методи. Дослідження проводили протягом 12 міс. Пациентки, які скаржаться на біль у грудній залозі, проходили комплексне обстеження (клініко-рентгено-сонографічне) і анкетування під час першого візиту і далі кожні 6 міс. Прийом і обстеження пациенток проводили тричі: до початку лікування, через 6 міс після його початку і через рік. Терапію проводили лікарським препаратом рослинного походження Мастодинон® 2 курсами по 3 міс з перервами 2,5–3 міс.

Результати. Було обстежено 38 пациенток віком 45–56 років. Більшість жінок даної групи багато років спостерігалися з приводу мастопатії різних форм і ступенів вираженості. Через 6 міс після початку застосування Мастодинона більшість пацієнток відзначили зменшення або відсутність болю у грудній залозі, поліпшення психоемоційного стану. Позитивний ефект різного ступеня спостерігався у 71,05% пацієнток. Через 1 рік після початку лікування виявлено стабілізацію лікувальної дії препарату Мастодинон® у 83,3% випадків у вигляді відсутності відновлення болю у грудній залозі або відсутності посилення болювого симптому у тих жінок, у яких біль не був повністю купований. Мастодинон® довів високу ефективність, добру переносимість при лікуванні мастопатії у жінок у пре-і перименопаузі, підвищив рівень якості життя пацієнток.

Ключові слова: мастопатія, масталгія, Мастодинон®.

Efficacy of Mastodinone® for mastalgia correction in pre- and perimenopausal women

N.I. Rozhkova, I.I. Burdina, S.B. Zapirova, M.L. Mazo, S.P. Prokopenko, O.E. Yakobs

The purpose of the study was to examine the effectiveness of the drug Mastodynion® for the treatment of mastopathy in pre- and perimenopausal women.

Materials and methods. The research was carried out within 12 months. Patient presenting complaints of pain in the breast, passed a comprehensive examination (clinical and X-ray and/or sonographic) and questionnaires at the first visit and every 6 months. The plant-based drug Mastodynion®.

Results. We examined 38 patients aged 45–56 years. Most women in this group for many years were observed due to mastopathy of different forms and degrees of severity. After 6 months after start of treatment with Mastodynion® the majority of patients reported decrease or absence of pain in the breasts, improvement of psycho-emotional condition. The positive effect of various degree was observed in 71.05% of the patients. After 1 year revealed a stabilization of the therapeutic effect of the drug Mastodynion® in 83.3% of cases.

Mastodynion® has shown high effectiveness, good tolerability in the treatment of mastopathy in women of pre- and perimenopausal age, it has improved the patients quality of life.

Key words: mastopathy, mastalgia, Mastodynion®.

Сведения об авторах

Рожкова Надежда Ивановна – Национальный центр онкологии репродуктивных органов ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена, кафедра клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК РУДН, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3. *E-mail: Rozhkova@rncr.ru*

Бурдина Ирина Игоревна – ЦНРО ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

Запірова Самира Бадрузамановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ЦНРО ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

Мазо Михаил Львович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ЦНРО ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

Прокопенко Сергей Павлович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ЦНРО ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

Якобс Ольга Эдмундовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ЦНРО ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д.3

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурдина Л.М. Клинико-рентгенологические особенности заболеваний молочных желез у гинекологических больных репродуктивного возраста с нейроэндокринной патологией. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1993. / Burdina L.M. Kliniko-rentgenologicheskie osobennosti zabolevaniy molochnykh zhelez u ginekologicheskikh bol'nykh reproduktivnogo vozrasta s neiroendokrinnoi patologiei. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1993. [in Russian]
2. Бурдина Л.М. Основные принципы лечения диффузных доброкачественных патологических изменений молочных желез. Маммология. 1996; 4: 9–14. / Burdina L.M. Osnovnye printsipy lecheniya diffuznykh dobrokachestvennykh patologicheskikh izmenenii molochnykh zhelez. Mammologiya. 1996; 4: 9–14. [in Russian]
3. Рожкова Н.И., Бурдина И.И. Клинико-рентгено-патоморфологическая характеристика и лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы (мастопатии). М., 2010; с. 30. / Rozhkova N.I., Burdina I.I. Kliniko-rentgeno-patomorfologicheskaya kharakteristika i lechenie diffuznykh dobrokachestvennykh zabolevaniy molochnoy zhelezy (mastopatii). M., 2010; s. 30. [in Russian]
4. Рожкова Н.И., Бурдина Л.М., Сметник В.П., Бурдина И.И. Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 2: 48–54. / Rozhkova N.I., Burdina L.M., Smetnik V.P., Burdina I.I. Lekarstvennaya patogeneticheskaya korrektsiya dobrokachestvennykh zabolevaniy molochnoy zhelezy. Opuhohi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. 2008; 2: 48–54. [in Russian]
5. Рожкова Н.И., Бурдина И.И. и др. Диффузные доброкачественные заболевания молочной железы: диагностика и лечение. Под ред. В.А.Солодкого, Н.И.Рожковой. М.: СИМК, 2012; с. 124. / Rozhkova N.I., Burdina I.I. i dr. Diffuznye dobrokachestvennye zabolevaniya molochnoy zhelezy: diagnostika i lechenie. Pod red. V.A.Solodkogo, N.I.Rozhkovoy. M.: SIMK, 2012; s. 124. [in Russian]
6. Зайдиева Я.З., Балан В.Е. Применение фитоэстрогенов для лечения гипоэстрогенных состояний. РМЖ. 2000; 3: 156. / Zaydieva Ya.Z., Balan V.E. Primenenie fitoestrogenov dlya lecheniya gipoestrogennykh sostoyaniy. RMZh. 2000; 3: 156. [in Russian]
7. Prior J.C. Progesterone for symptomatic perimenopause treatment- progesteronepolitics, physiology and potencial for perimenopause. Facts Views Vis Obgyn 2011; 3 (2): 109–20.
8. Samsioe G. Medical and surgical Strategies for treating urogynecological disorders. Int J Fertil 1996; 41 (2): 139–41.
9. Маммология. Национальное руководство. Под ред. А.Д.Каприна, Н.И.Рожковой. 2-е изд. М., 2016; с. 311–15. / Mammologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. A.D.Kaprina, N.I.Rozhkovoy. 2-e izd. M., 2016; s. 311–15. [in Russian]
10. Седакова И.Е., Александров А.И., Денисенко Я.В., Ищенко Р.В. Опыт лечения при мастопатии у женщин в менопаузе. Онкология. 2008; 10 (4): 429–31. / Sedakova I.E., Aleksandrov A.I., Denisenko Ya.V., Ishchenko R.V. Opyt lecheniya pri mastopatii u zhenshchin v menopauze. Onkologiya. 2008; 10 (4): 429–31. [in Russian]
11. Зайдиева Я.З. Гормонопрофилактика системных нарушений у женщин в перименопаузе. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1997. / Zaydieva Ya.Z. Gormonoprofilaktika sistemnykh narusheniy u zhenshchin v perimenopauze. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1997. [in Russian]
12. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H et al. Vitexagnuscastus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. Arzneimittelforschung 1993; 43 (7): 752–6.
13. Jarry H, Leonardt S, Wunke W. Agnuskastusalsodopaminerges. Wirkprinzip in Mastodynon. N Ztschr Phytother 1991; 12: 77–82.
14. Hoberg E, Sticher O, Orjala JE, Meier B. Diterpene aus Fgni-castifruktus und ihre Analytik. Ztschr Phytother 1999; 149: 3.
15. Sliutz G, Speiser P, Schultz AM. Agnus kastusextraksingibit prolactin secretion of pituitery cell. Horm Metabol Res 1993; 25: 243–55.
16. Wuttke W, Gorcov C, Jarry H. Dopaminergie compounds in Vitexagnus-kastus. In the pub. Phytopharmaka in forschung und klinischerAnwendung. D.Loew, N.Rietbrock (Hrsg). Darmstadt: Steinkopf, 1995; p. 81–91.
17. Сотникова Л.С. и др. Состояние гормональной регуляции при фиброзно-кистозной мастопатии. Мать и дитя. 2011; 1: 342–6. / Sotnikova L.S. i dr. Sostoyanie gormonal'noy regulyatsii pri fibrozno-kistoznoy mastopatii. Mat' i ditya. 2011; 1: 342–6.

Роль дефіциту вітаміну D у виникненні патології у жінок перименопаузального віку

Х.В. Козак

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Науково-медичний центр «Свята Параскева», м. Львів

У статті представлений аналіз літературних джерел щодо сучасних поглядів на роль дефіциту вітаміну D у проблемах здоров'я жінок у перименопаузальний період.

За даними досліджень останніх років, вітамін D відіграє роль не тільки у контролі кальцій-фосфорного обміну, а й має значення у патогенезі серцево-судинних та неврологічних захворювань, інсулінорезистентності та цукрового діабету, у розвитку раку та автоімунних станів, особливо у жінок перименопаузального віку. Важливо продовження вивчення взаємозв'язку між недостатністю/дефіцитом вітаміну D та клімактеричними і менопаузальними порушеннями. На сьогодні неоднозначно оцінюються існуючі засади та ефективність корекції недостатності вітаміну D у покращанні якості життя жінок перименопаузального віку, що зумовлює актуальність даного напрямку досліджень.

Ключові слова: перименопаузальний період, недостатність/дефіцит вітаміну D.

Охорона здоров'я жінок у перименопаузальний період є предметом дослідження низки наукових шкіл та пріоритетним науковим напрямком сьогодення. Соціальні явища, як-от зміна демографічної ситуації у світі в останні роки із тенденцією до збільшення кількості людей старших вікових категорій, збільшення чисельності та тривалості життя жіночого населення, актуалізували необхідність вивчення особливостей перебігу перименопаузального періоду та підходів у профілактиці, діагностиці, лікуванні різних патологічних станів, що виникають у цей час на тлі гормональної перебудови в організмі жінки [1–5].

Відомо, що час появи та ступінь проявів симптомів клімактеричного періоду індивідуальні, а період перименопаузи структурований та охоплює премопаузу (декілька років, що передують менопаузі, коли спостерігаються ендокринологічні та клінічні ознаки згасання функції яєчників), менопаузу (остання менструація, що встановлюється ретроспективно), а також один рік після менопаузи [2]. Досліджено патогенетичні механізми, що призводять до перименопаузальних порушень і є результатом збою основного алгоритму функціонування репродуктивної системи жінки: циклічності секретії естрогенів, прогестерону, гонадотропних гормонів. Такі вікові зміни є важливою причиною появи клімактеричних симптомів, прогресування гінекологічної патології, погіршення перебігу екстрагенітальної патології [2, 6].

Доведено значний негативний вплив на здоров'я жінок пізнього репродуктивного віку та у перименопаузальний період невідповідних соціально-економічних умов протягом життя, що зумовлює виникнення екстрагенітальної патології (уражень серцево-судинної, травної, сечовидільної, автоімунної систем і порушень обміну речовин тощо) та відзначається у 60% випадків, причому у 2/3 пацієнток ця патологія має хронічний характер [7–9].

У жінок даної вікової категорії відзначається зростання кількості гінекологічної патології, що, за дослідженнями окремих авторів, становить від 45 до 65% (запальні захворювання органів малого таза у 50–55% випадків; міома матки,

опущення статевих органів, порушення менструального циклу) [10]. Онкологічні захворювання репродуктивної системи жінок у цьому віці переважають онкологічні ураження інших органів та систем [10]. Разом із цим потребує вивчення кореляція ступеня проявів клімактеричних симптомів, екстрагенітальної патології та вмісту вітаміну D у сироватці крові жінок.

Вітаміни відіграють важливу роль у фізіологічних процесах організму на різних етапах життя людини, а їхню недостатність пов'язують з низкою патологічних станів. В останні роки інтенсивні наукові дослідження встановили, що функції вітаміну D не обмежені тільки контролем кальцій-фосфорного обміну. Його рівень в організмі впливає на інші фізіологічні процеси, такі, як модуляція клітинного росту, нервово-м'язова провідність, імунітет і запалення. Експресія великої кількості генів, котрі кодують білки та беруть участь у проліферації, диференціюванні й апоптозі, також регулюється вітаміном D [1, 11–14].

За даними сучасних досліджень, вітамін D є гормоном, що відіграє значну роль у патогенезі серцево-судинних і неврологічних захворювань, інсулінорезистентності та цукрового діабету, у розвитку раку, автоімунних станів [1, 13, 15, 16].

Дефіцит вітаміну D, на думку експертів Міжнародного ендокринологічного суспільства, визначається при рівні 25(OH)D у сироватці крові менше 20 нг/мл, рівні між 20–30 нг/мл мають розцінюватися як недостатність вітаміну D, а оптимальний рівень – більше 30 нг/мл, особливо для літніх пацієнтів. Виражений дефіцит вітаміну D (менше 10 нг/мл) дуже поширений на Близькому Сході та у Південній Азії, де середні рівні коливаються від 4 до 12 нг/мл. Збільшення кількості жінок з надмірною масою тіла призводить до підвищення поширеності дефіциту вітаміну D, що пов'язують з його депонуванням у підшкірно-жировій клітковині та недостатністю для центрального кровотоку. Іншими причинами дефіциту вітаміну D є порушення травлення і всмоктування [5, 8]. Питання поширення дефіциту вітаміну D у жінок, що проживають в Україні назагал та у регіонах із різними клімато-географічними характеристиками, є важливою проблемою та потребує подальшого вивчення.

25(OH)D гідроксильється в багатьох клітинах в активну форму – 1,25(OH)₂D, яка діє локально, індукуючи диференціювання клітин і ангиогенез і притягуючи інвазивний клітинний ріст. ВООЗ опублікувала у 2008 році огляд на тему зв'язку вітаміну D і ракових захворювань та стала ініціатором досліджень щодо цього [10].

Усе більше досліджень демонструють, що вітамін D може відігравати певну роль у профілактиці та лікуванні цукрового діабету 1-го типу, порушенні толерантності до глюкози й інсулінорезистентності, цукрового діабету 2-го типу, гіпертензії, розсіяного склерозу, ревматоїдного артрити, ГРЗ і ГРВІ, туберкульозу, запальних захворювань кишечника тощо [1, 5, 11, 13, 15, 17, 18].

Вікове згасання гормональної функції яєчників призводить до зміни багатьох метаболічних компонентів, спричинює комплексні зміни, що вимагають хороших адаптаційних можли-

востей організму жінки. У багатьох жінок вже у перименопаузі виявляють несприятливі метаболічні зміни, такі, як збільшення маси тіла, порушення ліпідного, вуглеводного обміну, а також ендотеліальна дисфункція, у розвитку яких певну роль може відігравати дефіцит вітаміну D, патологія травного тракту, тиреоїдна дисфункція [2, 3, 12, 15, 19]. Організовані подальші наукові дослідження допоможуть довести цей зв'язок.

За даними світової статистики, у галузі охорони здоров'я у країнах Східної Європи порівняно з усіма країнами континенту найвища смертність від ІХС. Особливо високий ризик захворіти на ІХС і померти від її наслідків у жінок 50-річного віку (46% та 31% відповідно). У жінок віком понад 50 років ймовірність передчасної смерті від ІХС у 10 разів вища, ніж від раку грудної залози, перелому шийки стегна, та у 20 разів вища, ніж від раку ендометрія [20–23].

Проблемою сьогодення є трактування патофізіологічних аспектів формування остеопорозу та атеросклерозу в одного й того самого пацієнта як незалежних один від одного процесів. При цьому не беруться до уваги вивчені факти, що на рівні тканин обидва процеси стартують практично одночасно і завжди включають значні порушення обміну і кальцію, і вітаміну D₃. Дані великомасштабних клінічних досліджень, у тому числі результати 25-річних спостережень за Фрамінгемською когортою, свідчать про незаперечний зв'язок між кальцифікацією артерій і остеопорозом як у жінок, так і у чоловіків. Дослідження товщини стінки інтими та щільності лумбальних кісток у 2000 осіб виявило, що товщина стінки інтими (показник прогресії атеросклерозу) – обернено пропорційна щільності кісток, що відображає стан кальцієвого депо організму [9, 24, 25].

Як встановлено дослідженнями низки авторів, які займаються вивченням проблеми остеопорозу, важливими завданнями кальцієвого обміну є постійне поновлення кісткової тканини, що сприяє підтриманню її на відповідних параметрах міцності та поповнення запасів цього важливого макроелементу. При остеопорозі формується розбалансованість між утворенням нової кісткової тканини та резорбцією (втратою кальцію) кістки [24, 26, 27]. Особливістю перименопаузального періоду, а саме – дефіцит естрогенів, приводить у невідповідність взаємодію остеобластів та остеокластів і, в свою чергу, прискорює втрату кісткової тканини, формуючи передумови розвитку остеопорозу [24, 26, 27].

Як відомо, кісткова тканина – це депо та головний орган мінерального обміну кальцію, звідки він вививається за необхідності. Проте його рівень у сироватці крові залежить також від його всмоктування у кишечнику та фільтрації й абсорбції нирками. Ці складні процеси регулюються та контролюються естрогенами та іншими глюкокортикоїдними, соматотропними, кальцерегулювальними гормонами (паратиреоїдним, кальцитріолом, кальцитоніном), місцевими факторами, інсуліноподібним фактором росту, фактором тромбоцитарного походження та росту фібробластів [18].

Установлення зв'язку рівня дефіциту вітаміну D з ураженнями опорно-рухового апарату у перименопаузальний період, розроблення підходів щодо корекції порушень є важливим завданням подальших наукових досліджень.

Дефіцит естрогенів призводить до розбалансування між рівнем кальцію у сироватці крові та гормонами: паратиреоїдним, кальцитріолом, кальцитоніном, зумовлює дефіцит кальцію, вітаміну D та розвиток вторинного гіперпаратиреозу [28]. Разом з цим формуванню дефіциту кальцію та вітаміну D у перименопаузальний період сприяє:

– зменшення надходження кальцію з їжею, що пов'язане з порушеннями процесів всмоктування у травному (мальабсорбція, недостатня секреція лактази тощо), а також його втратою із сечею внаслідок натрійзалежного порушення ниркової реабсорбції мікроелементу;

– зменшення синтезу вітаміну D у шкірі, зумовленого зменшенням часу перебування на сонці;

– зниження синтетичної функції нирок на тлі недостатності 1 α -гидроксилази та, як наслідок, зменшення утворення активної форми вітаміну D [28].

Додатковим ризиком розвитку ІХС є зниження рівня вітаміну D у плазмі крові, що пов'язано із обмеженням рухової, фізичної активності на тлі порушень нервово-м'язової провідності, координації, недостатності кровообігу тощо.

Дані епідеміологічних досліджень когорт пацієнтів і здорових донорів свідчать, що дефіцит вітаміну D асоціюється з підвищенням артеріальним тиском, атеросклерозом, цукровим діабетом і активацією процесів запалення. Під час обстеження 654 пацієнтів віком 55–96 років (середній вік – 75,5 року) без ІХС та інсульту в анамнезі було встановлено, що товщина інтими сонної артерії зменшувалася зі збільшенням у плазмі крові рівня 25(ОН)D₃ – одного з основних метаболітів вітаміну. У масштабному дослідженні когорти з 16 600 чоловік віком понад 18 років було встановлено, що знижені рівні 25(ОН)D₃ відповідали підвищенню ризику серцево-судинних захворювань [29]. Це дослідження відрізняється від інших ретельним аналізом даних і достовірним встановленням ефектів впливу вітаміну D незалежно від віку, статі, етнічної приналежності, сезону, фізичної активності, індексу маси тіла, куріння, наявності гіпертонії, цукрового діабету, підвищених рівнів тригліцеридів, холестерину і ліпопротеїдів низької щільності, хронічних захворювань нирок та ін.

Отже, дефіцит вітаміну D, що формується у перименопаузальний період, є наслідком вікових особливостей, наявності різнопланової екстрагенітальної патології, з одного боку, а з іншого – зумовлює прояви клімактеричних симптомів та може слугувати маркером їхньої тяжкості, а його корекція сприятиме покращенню самопочуття жінки. Дослідження параметрів співвідношення показників, серед яких рівень вітаміну D, особливо в умовах певного регіону, – важливий напрямок вивчення особливостей перименопаузального періоду.

Низка авторів наводять епідеміологічні дані, що свідчать про досить вузький фізіологічний діапазон споживання вітаміну D. Вихід за рамки цього діапазону (дефіцит або гіпервітаміноз D) збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань [29]. Слід розрізняти фізіологічні (тобто рекомендовані добові) дози вітаміну і терапевтичне застосування вітаміну D₃. Щоденне і тривале споживання вітаміну D₃ у фізіологічних дозах є нормою харчування, а також абсолютно необхідним для довготривалої профілактики судинної патології та остеопорозу.

У той самий час при терапевтичному вживанні короткочасними курсами дози можуть значно перевищувати рекомендовані рівні 200–600 МО/добу. За даними досліджень, після тримісячного вживання у дозі 3000 МО/добу з метою компенсації гіповітамінозу D у пацієнтів спостерігалися зменшення стенозу артерій і збільшення рівнів лептину (гормону, що регулює метаболізм жирової тканини). У цілому питання дозування вітаміну D для профілактики/терапії судинних захворювань залишається відкритим. Індивідуально пацієнтам, ймовірно, можуть призначати дещо підвищені дози вітаміну D₃. Фізіологічні дози вітаміну D₃, особливо у період низької інсоляції, є необхідними практично кожному пацієнтові [14, 31].

Дослідженнями низки авторів було доведено та патогенетично обґрунтовано, що клінічно ефективно та економічно вигідно призначати жінкам у перименопаузальний період гормональні препарати (естрогени, естроген-прогестерони). Проте наявність протипоказань до застосування препаратів гормональної терапії, а також небажання жінок їх вживати, унеможливають тривале призначення такої терапії. Це вимагає здійснювати пошук негормональних препаратів

для лікування патології перименопаузального періоду, що є ефективними у комбінації із менопаузальною гормональною терапією або у разі монотерапії.

Оскільки недостатність вітаміну D у жінок у перименопаузальний період призводить до цілої низки патологічних станів, дослідниками, які працюють у цьому напрямку, розроблено низку настанов та рекомендацій щодо діагностики та лікування його дефіциту [28, 30]. Відомі Клінічні рекомендації Міжнародного фонду остеопорозу, Інституту медицини США (норми вживання кальцію та вітаміну D), Міжнародного ендокринологічного товариства, швейцарської Федеральної комісії з харчування, Товариства дослідження кісток та мінерального обміну Іспанії, Рекомендації для жінок у постменопаузі та осіб старшого віку Європейського товариства з клінічних і економічних аспектів остеопорозу та остеоартриту, Національного товариства з остеопорозу Великої Британії. Ці документи передбачають вживання холекальциферолу та ергокальциферолу й інших вітамінів цієї самої групи з харчовими продуктами, лікарськими препаратами, а також із харчовими добавками. Поряд із тим перспективними є комплекси, що містять біологічно активні речовини, які покращують якість життя жінок у клімактерич-

ний період, сприяють покращанню засвоєння кальцію. Прикладом цього є препарат, у якому поєднуються фітоестроген (транс-ресвератрол) та вітаміни D₃ (холекальциферол) і відомий антиоксидант вітамін E (α-токоферол). Препарат сприяє пом'якшенню клімактеричних симптомів, профілактиці остеопорозу, ускладнень з боку серцево-судинної, нервової та ендокринної систем тощо [25, 27, 28, 31–33].

Ураховуючи викладене вище, важливо вивчити та розширити уявлення про патогенетичні механізми взаємозв'язку між недостатністю/дефіцитом вітаміну D та проявами клімактеричних і метаболічних порушень, виникненням гінекологічної патології у жінок у перименопаузальний період із захворюваннями травного тракту, субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту. Необхідно опрацювати критерії ефективності терапії, спрямованої на покращання якості життя жінок у перименопаузальний період, у тому числі з використанням препаратів для корекції рівня вітаміну D. Розроблення діагностично-лікувальних алгоритмів індивідуалізованого ведення пацієнток із екстрагенітальною патологією та дефіцитом вітаміну D дозволить покращити якість життя жінок у перименопаузі та попередити пізні менопаузальні порушення.

Роль дефіцита вітаміна D в розвитку патології у жінок перименопаузального віку
К.В. Козак

В статтю представлено аналіз літературних джерел, що стосуються сучасних поглядів на ролі дефіциту вітаміну D в проблемах здоров'я жінок в перименопаузальний період. По даним досліджень останніх років, вітамін D грає роль не тільки в контролі кальцій-фосфорного обміну, але й має значення в патогенезі серцево-судинних і неврологічних захворювань, інсулінорезистентності і сахарного діабета, в розвитку раку і аутоімунних захворювань, особливо у жінок перименопаузального віку. Важливо продовжити дослідження взаємозв'язку між недостатністю / дефіцитом вітаміну D і клімактеричними і менопаузальними порушеннями. На сьогодні неодноразово оцінюються існуючі принципи і ефективність корекції дефіциту вітаміну D в покращенні якості життя жінок перименопаузального віку, що обумовлює актуальність даного напрямку досліджень.

Ключевые слова: перименопаузальний період, недостатність/дефіцит вітаміну D.

The role of vitamin D deficiency in the development of pathology in women of perimenopausal age
Kh.V. Kozak

The article presents an analysis of literary sources about contemporary views on the role of vitamin D deficiency in the health problems of women of the perimenopausal period. According to research data of recent years, vitamin D plays a role not only in the control of calcium-phosphorus metabolism, but also plays a role in the pathogenesis of cardiovascular and neurological diseases, insulin resistance and diabetes, in the development of cancer and autoimmune conditions, especially in women of perimenopausal age. It is important to continue the study of the relationship between vitamin D deficiency and menopausal and menopausal disorders. Currently, the existing principles and effectiveness of the correction of lack of vitamin D in improving the quality of life of women of perimenopausal age are ambiguously assessed, which determines the relevance of this research direction.

Key words: perimenopausal period, insufficiency/deficiency of vitamin D.

Сведения об авторе

Козак Кристина Викторовна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (0322) 70-17-44

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Громова ОА, Торшин ИЮ, Томилова ИК, Ощепкова ЕВ. Возможна ли профилактика кальцификации сосудов препаратами кальция и витамина D₃? Экспертное мнение. 2011; 3(11): 17-24.
2. Маличенко СБ, Волкова ВА, Халидова КК. Системные изменения в климактерии. Постменопаузальный синдром: дефицит кальция и витамина D. Клин. геронтология. 2008; 3: 54-62.
3. Anderson JL, May HT, Horne BD. [et al.]: Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. Am. J. Cardiol. 2010; 106 (7): 963.
4. Povoroznyuk W, Balatska NL, Muts VY, Klymovytsky F, Synenky O. Deficyty i niedobory witaminy D w populacji Ukrainy. Standardy Medyczne – Pediatria. 2012; (9): 584-589.
5. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M.[et al.]: Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. Endokrynol. Pol. 2013; 64: 319-327.
6. Mercurio G, Zoncu S, Cherchi A, Rosano G.M. Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? Ital. Heart J. 2010; 2(10):719-727.
7. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E. [et al.]. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet. 2010; 37: 895-905.
8. Snezhitskiy VA, Yankovskaya LV, Povorozniuk W. [et al.]. Vitamin D deficiency/insufficiency among residents of the Western Region of Belarus suffering from cardiovascular pathology. Standardy Medyczne. Pediatria. 2012. (9): 577-582.
9. Wilson PW, Meigs JB. Cardiometabolic risk: a Framingham perspective. Int. J. Obes. 2008; 32 (2): 17-20.
10. Garland CF. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. Ann. Epidemiol. 2009; 19: 468-483.
11. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94 (1): 26-34.
12. Bellia A, Gargovich C, D'Adamo M. [et al.]. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. Intern. Emerg. Med. 2011; 25: 34-7.
13. Bucharies S, Barberato SR, Stingham AEM. [et al.]. Impact of cholecalciferol treatment on biomarkers of inflammation and myocardial structure in hemodialysis patients without hyperparathyroidism. J. Ren. Nutr. 2011. doi: 10.1053/j.jrn.2011.07.001.
14. Chen TC, Lu Z, Holick MF. Photobiology of Vitamin D. Nutrition and Health. 2010; 35-60.

15. Mitchenko OI, Lutay MI. Dyslipidemia: diagnosis, prevention and treatment. K.: Chetverta khvylya 2007. – 56 p. Ukrainian (Мітченко О.І., Лутай М.І. Дисліпідемія: діагностика, профілактика та лікування. – К.: Четверта хвиля, 2007. – 56 с.).
16. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB. [et al.]. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: The Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; (94): 486-494.
17. Chagas CE, Borges MC, Martini LA. [et al.]. Focus on Vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients.* 2012; 4(1): 52-67.
18. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010; (26):591-595.
19. Поворознюк ВВ, Балацька НІ. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку. *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2012; 4 (08).
20. Кожун ЛВ, Янковська ЛВ, Ляликов СА, Курбат МН. Суточний профіль артеріального тиску при восполненні дефіциту/недостаточності вітаміну D у жінок з артеріальною гіпертензією в ранньому постменопаузальному періоді. *Журнал Гродненського державного медичного університету.* 2014; (3): 112-116.
21. Burgaz A, Orsini N, Latsen SC. [et al.]. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a metanalysis. *J. Hypertens.* 2011; (29): 636-645.
22. Dekker JM, Girman C, Rhodes T. [et al.]. Metabolic Syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn study. *Circulation.* 2005; (112): 666-673.
23. Martins D, Wolf M, Pan D. [et al.]. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167 (11): 1159-1165.
24. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, Patel S, Selby P, Tanna N, Francis R.M. National Osteoporosis Society Vitamin D Guideline Summary. *Age Ageing.* 2014; (28).
25. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Kaufman JM, Ringe JD, Weryha G, Reginster JY. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013 Apr., 29(4), 305-13. doi: 10.1185/03007995.2013.766162. Epub 2013 Feb 7.
26. Маличенко СБ, Волкова ВА, Халидова КК. Системные изменения в климактерии. Постменопаузальный синдром: дефицит кальция и витамина D. *Клин. Геронтология.* 2008; 3: 54-62.
27. Gómez de Tejada Romero M.J., Sosa Henríquez M., Del Pino Montes J., Jódar Gimeno E., Quesada Gómez J.M., Cancelo Hidalgo M.J., Díaz Curiel J., Mesa Ramos M., Muñoz Torres M., Carpintero Benítez P., Navarro Ceballos C., Valdés y Llorca C., Giner Ruiz V., Blázquez Cabrera J.A., García Vadillo J.A., Martínez Rodríguez M.E., Peña Arrebola A., Palacios Gil-Antuñano S. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev. Osteoporos Metab. Miner.* 2011; 3 (1):53-64.
28. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M.: Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7): 1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
29. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL. [et al.]. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension.* 2011; 57: 63-69.
30. Шилін ДЕ. Вітамінгормон D в клініці XXI століття: плейотропні ефекти і лабораторна оцінка. *Клінічна лабораторна діагностика.* 2010; 12: 17-23.
31. Bischoff-Ferrari HA, Burckhardt P, Quack-Loetscher K, Gerber B, l'Allemand D, Laimbacher J, Bachmann M, Rizzoli R. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Report written by a group of experts on behalf of the Federal Commission for Nutrition (FCN) 2012. <http://www.iccid.org/p142000804.html>.
32. Hypponen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 860-868.
33. Kendrick J, Targher G, Smits G. [et al.]. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atheroscler.* 2009; 255-260.

Стаття постуила в редакцію 21.06.2018

Проблемні питання лікування пацієнток репродуктивного віку з функціональними кістами яєчників

О.С. Шаповал

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування та покращання якості життя жінок з функціональними кістами яєчників.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 104 пацієнтки репродуктивного віку з функціональними кістами яєчників та 50 здорових жінок. Проведено загальноклінічне, психологічне, сонографічне, імунологічне, молекулярно-генетичне обстеження.

Результати. За результатами аналізу даних дослідження встановлено наявність хронічних запальних захворювань органів малого таза у 72,83% пацієнток, інфікованість *Ureaplasma spp.* – у 39,58% випадків, *Gardnerella vaginalis* – у 64,58%, *Mycoplasma spp.* – у 20,80%, *Chlamidia trachomatis* – у 23,08%. Під час проведення ультразвукового дослідження лише у 23,08% хворих вдалося встановити характер кісти яєчника. У 52,24% пацієнток спостерігався високий рівень особистісної тривожності.

Заключення. Застосування запропонованої нами комплексної терапії функціональних кіст яєчників у жінок репродуктивного віку продемонструвало високий показник одужання та низький показник рецидиву.

Ключові слова: функціональні кісти яєчників, репродуктивний вік, лікування, профілактика, мікронізований прогестерон.

На сьогодні вибір методу лікування і профілактики розвитку функціональних кіст яєчників (ФКЯ) визначається цілою низкою чинників. Так, вибір терапевтичної стратегії залежить від віку пацієнтки, репродуктивних планів, особливостей клінічного перебігу патологічного процесу, наявності супутньої гінекологічної патології та характеру попереднього лікування, особливо у тих випадках, коли мова йде про рецидивний перебіг захворювання [4, 5]. Багатогранні прояви кістозної патології яєчників, відсутність повноти уявлення щодо етіопатогенетичних механізмів розвитку пухлинного процесу, відсутність персоналізованого підходу до вибору лікувально-діагностичних заходів утруднюють лікування функціональних кіст яєчників. Отже, провести повноцінну ліквідацію вогнищ патологічного процесу вкрай проблематично, що призводить до розвитку рецидивів хвороби та підвищення відсотку хірургічної агресії [4, 5].

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування та покращання якості життя жінок з функціональними кістами яєчників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 104 пацієнтки (основна група) репродуктивного віку, які проходили стаціонарне лікування ФКЯ у гінекологічному відділенні КУ «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя за період з 2016 до 2018 р. У контрольну групу увійшли 50 жінок без гінекологічної та соматичної патології, які звернулися до лікувального закладу з метою вибору метода контрацепції.

Критеріями включення у дослідження були:

- наявність функціональної кісти яєчника,
- репродуктивний вік (17–49 років),
- наявність інформованої згоди,
- відсутність дермоїдних, ендометріодних та параоваріальних кіст,
- відсутність справжніх пухлин яєчників.

Критерії виключення: вік молодше 17 років та більше 49 років, аменорея, онкозахворювання.

Загальноклінічні методи дослідження застосовували згідно з Наказом МОЗ України № 620 від 29.12.2003 р. Загальносоматичне та гінекологічне обстеження проводили за стандартними схемами. Антропометричні методи передбачали визначення зросту, маси тіла та обчислення індексу маси тіла. Оцінювання психологічного статусу виконували за допомогою психологічного опитувальника реактивної та особистісної тривожності за шкалою Спілберґера–Ханіна. Сонографічне обстеження проводили з використанням сучасних ультразвукових апаратів, таких, як LOGIQ 5 Premium № 234778WX9 (США) та «Siemens» Acuson S2000 з використанням трансабдомінального та вагінального датчиків з частотою 3,5 і 4 МГц. З метою визначення стану репродуктивного потенціалу було проведене визначення концентрації антимюллерова гормону (АМГ) за допомогою ферментно-посиленого «двоступеневого» сендвіч-імуноаналізу визначення антитіл АМГ Gen II ELISA.

З метою оцінювання характеру біоценозу урогенітального тракту, а саме – встановлення наявності внутрішньоклітинних патогенів, вивчали зскрібки зі слизової оболонки каналу шийки матки та сечівника методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу за допомогою реагентів Фемофлор®СКРІН, детектувального ампліфікатора ДТ-96 виробництва ДНК-Технологія DT Prime (DNA TECHNOLOGIES). Лапароскопію виконували за загальноприйнятою методикою у положенні Тренделенбурґа з кутном нахилу операційного столу 15–20° з використанням жорстково-волоконної оптики фірми «ЕЛеПС» (Росія) та «Carl Stortz» (Німеччина). Гістологічне дослідження тканин проводили за стандартною методикою серійних зрізів (парафінові зрізи профарбовували гематоксиліном та еозином і за Ван Гізонном). В основу морфологічної оцінки пухлин яєчників покладена Міжнародна гістологічна класифікація пухлин яєчників (ВООЗ, 1997).

Отримані дані були оброблені за допомогою пакета статистичних програм STATISTICA (StatSoft Statistica v.6.0).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок з ФКЯ становив $30,31 \pm 0,73$ року, у групі контролю – $29,32 \pm 1,07$ року. У структурі скарг больовий синдром відзначали у 92,31% пацієнток, порушення менструального циклу – у 22,12%, асимптомний перебіг – у 1,92% випадків. Гінекологічний анамнез був обтяжений у

Концентрація антимюллера гормона у пацієток з функціональними кістами яєчників, M±m (нг/мл)

Здорові жінки, n=50	Пацієтки з ФКЯ		
	Пацієтки, які не народжували, n=25	Пацієтки з безплідністю, n=28	Пацієтки, які народжували, n=51
2,53±0,73	2,32±0,53	1,45±0,64	2,43±0,65

88,46% пацієток, у структурі якого хронічні запальні процеси матки та її придатків становили 72,83%, патологія шийки матки – 39,13%, патологія ендометрія – 17,39%, патологія міометрія – 6,52%. П'ятдесят п'ять (52,88%) пацієток мали обтяжений соматичний анамнез, у структурі якого патологію травного тракту діагностували у 43,64% випадків, часті респіраторні вірусні захворювання – у 41,82%, порушення у системі органів кровообігу – у 20%, патологію нервової та ендокринної систем – у 3,64%, патологію легенів та нирок – у 9,09% та 12,73% відповідно. Проблема надмірної маси тіла та ожиріння у пацієток з ФКЯ була актуальною у 6 (5,77%) випадках, середній індекс маси тіла становив 21,02±0,32 кг/м².

Під час проведення гінекологічного обстеження наявність пухлиноподібного утворення було встановлено у 30,77% пацієток, у 69,23% під час пальпації придатків матки виникав больовий синдром. Під час проведення ультразвукового дослідження у групі пацієток з ФКЯ порівняно з групою контролю встановлено збільшення ширини матки в 1,04 разу (p<0,05), товщини – в 1,14 разу (p<0,05), збільшення середнього об'єму контралатерального яєчника – в 1,44 разу, збільшення довжини яєчника на боці розташування кісти – в 1,62 разу (p<0,05), ширини – в 1,4 разу (p<0,05), товщини – в 1,71 разу (p<0,05). Середній об'єм яєчника, який містив пухлиноподібне утворення, був збільшений у 6,31 разу. При цьому у 3,85% хворих з ФКЯ відзначали практично повну відсутність здорової тканини яєчника. Лише у 23,08% хворих з ФКЯ вдалося конкретизувати характер пухлиноподібного утворення (фолікулярні кісти – 8,65%, кісти жовтого тіла – 14,42%). У 76,92% пацієток в діагнозі було зазначено «кістозна зміна яєчника». У 5,77% пацієток сонографічно діагностували патологію міометрія у формі міоми матки, у 15,38% – аденоміозу, у 17,39% хворих визначені ознаки гіперпластичних процесів ендометрія.

Концентрація АМГ у групі пацієток з ФКЯ наближалася до показників групи контролю, що представлено у табл. 1.

Як засвідчив проведений аналіз, у пацієток з ФКЯ, які не народжували та з реалізованою репродуктивною функцією, показник оваріального резерву відповідав значенням конт-

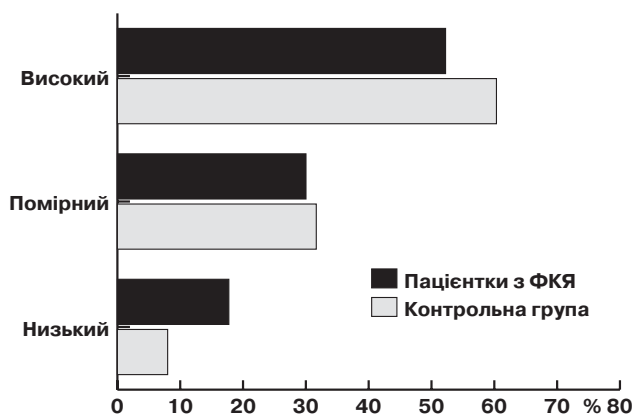
рольної групи. Проте у жінок з функціональними утвореннями яєчників та безплідністю вже на долікувальному етапі відзначали зниження концентрації АМГ в 1,75 разу щодо показників здорових жінок. Зміни не були достовірними, проте показники концентрації за своїми значеннями наближалися до показника 1 нг/мл, нижче якого вже можна говорити про зниження оваріального резерву [14].

За допомогою шкали Спілбергера–Ханіна вдалося визначити в обстежуваних жінок рівень особистісної тривожності – стійкої індивідуальної характеристики, що визначає схильність пацієтки до тривоги і передбачає наявність у неї тенденції сприймати досить широкий діапазон ситуацій як загрозливі [6]. Середній показник рівня особистісної тривожності у жінок з ФКЯ становив 43,51±2,03 бала, у контрольній групі – 45,62±2,12 бала. При цьому у 52,24% випадків у жінок з ФКЯ діагностовано високий рівень тривожності, що дає підставу прогнозувати появу у цих пацієток стану тривожності у різноманітних ситуаціях, у тому числі пов'язаних з наявністю пухлиноподібного процесу у яєчниках (мал. 1).

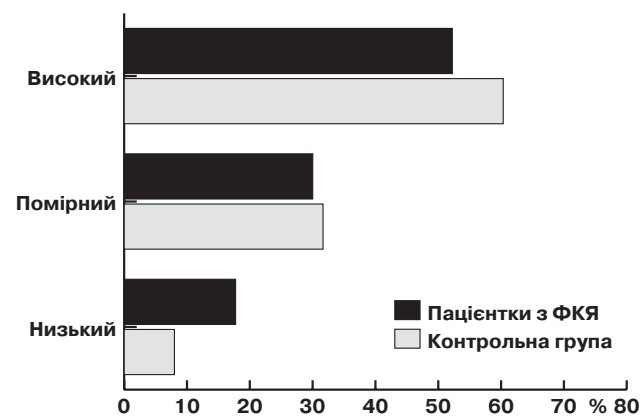
Ситуативна тривожність, яка виникає як емоційна реакція на стресову ситуацію, мала середнє значення 38,81±2,23 бала у жінок з ФКЯ і 41,13±2,13 бала у здорових пацієток. При цьому за ступенем вираженості тривожності у групах спостереження помірний рівень відзначали у 64,02% хворих з ФКЯ і 65,04% здорових жінок. Низький ступінь тривожності був виявлений у 12,13% пацієток з ФКЯ. У групі контролю даний показник становив 10,03%. Високий рівень тривожності відповідно діагностували у 23,85% пацієток з функціональними кістами.

Дані, отримані під час вивчення ситуативної тривожності у пацієток з ФКЯ, представлені на мал. 2.

Під час вивчення стану біоценозу статевих шляхів пацієток з ФКЯ при проведенні молекулярно-генетичного аналізу шляхом полімеразно-ланцюгової реакції встановлено наявність *Ureaplasma spp.* у 39,58% випадків, *Gardnerella vaginalis* – у 64,58%, *Mycoplasma spp.* – у 20,80%, *Chlamidia trachomatis* – у 23,08%. У 32,69% пацієток з ФКЯ зафіксовано наявність *S. albicans* у низьких та середніх концентраціях. Згідно з даними літератури та власних досліджень, виявлені



Мал. 1. Розподіл пацієток з функціональними кістами яєчників за рівнем особистісної тривожності



Мал. 2. Розподіл пацієток з функціональними кістами яєчників за рівнем ситуативної тривожності

зміни біотопу у формі мікст-інфекцій, під час яких мікробні асоціації активно взаємодіють із сапрофітною аутофлорою пацієнток, та концепція хронічних захворювань як інфекцій біоплівки значно ускладнюють процес ефективного лікування цієї групи пацієнток [1, 2, 3]. Висока інфікованість патогенами, які передаються статевим шляхом, обтяжують перебіг запального процесу, паралельно позбавляючи його нозологічної специфічності, що зумовлює первинну неефективність протимікробної терапії [3, 9].

За даними літератури та результатами власних досліджень, частота рецидивів ФКЯ після проведення консервативного лікування становить 38,35% та 13,53% – після хірургічного лікування [4, 11]. Отже, важливим представляється проведення повноцінного комплексу реабілітаційних заходів, які б забезпечили тривалий безрецидивний період.

У 13 (12,5%) випадках при вираженому больовому синдромі хворим з функціональними кістами було проведено оперативне лікування. Залежно від паритету пацієнток, яким було проведено хірургічне лікування, хворі розподілилися наступним чином: 4 (16%) пацієнтки з ФКЯ, які не народжували, 1 (3,57%) – з безплідністю та 8 (15,69%) – з реалізованим репродуктивним потенціалом. Об'єм хірургічного втручання включав цистектомію (75%) та резекцію яєчника (25%) у межах здорової тканини. Інтраопераційно фолікулярні кісти яєчників виявляли у 6 (46,15%) випадках, виглядали вони як одностороннє тонкостінне утворення розмірами 45–82 мм. Кісти були однокамерні, з гладенькою зовнішньою та внутрішньою стінкою капсули та однорідним прозорим рідким вмістом. Кісти жовтого тіла мали форму округлого утворення розмірами 36–70 мм, з товстими стінками, які діагностували у 7 (53,85%) пацієнток. Утворення були однокамерні, стінка капсули не мала зовнішніх та внутрішніх розростань. У 4 (57,14%) випадках діагностували крововилив у капсулу кісти.

Гістологічно при фолікулярних кістах щільна сполучнотканнна стінка була вивопнена багатоядерним фолікулярним епітелієм, під яким були розташовані клітини theca interna з явищами гіперплазії та лютеїнізації. При лютеїнових кістах стінка кісти була представлена шаром текалютеїнових клітин, під якими була розташована гранульоза без лютеїнізації. У мозковому та кірковому шарах відзначали розширені капілярної та венозної сітки, периваскулярний набряк. У частини пацієнток виявили крововилив у капсулу кісти.

У 91 (87,5%) випадку проводили консервативне лікування патологічного процесу. Гормональну терапію отримували всі пацієнтки групи з ФКЯ (прооперовані та пацієнтки, які первинно лікувалися консервативно) у сублінгвальної формі мікронізованого прогестерону, яка повністю ідентична натуральному гормону (Лютеїна, Адамед, Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа А.Т., Польща, номер державної реєстрації UA/5244/01/02 від 28.07.2016, Наказ № 787(2) від 28.07.2016 р.). Значна абсорбція та біодоступність препарату Лютеїна досягаються за рахунок мікронізації – зменшення середніх розмірів часток шляхом їхнього подрібнення до розмірів мікрона під час синтезу. Мікронізований прогестерон всмоктується у вени слизової оболонки ротової порожнини, а далі послідовно надходить у верхню полу вену, праві відділи серця та мале коло кровообігу. Після цього лікарська сполука надходить до лівих відділів серця та з артеріальною кров'ю доставляється до органів-мішеней [8]. Сублінгвальна форма мікронізованого прогестерону дає можливість за 30–60 хв досягти максимальної концентрації у плазмі крові ($17,6 \pm 3,8$ нг/мл), яка еквівалентна концентрації у разі внутрішньом'язового введення, мінімальної медикаментозної агресії, оскільки відсутній ефект первинного проходження через печінку і немає пресистемного метаболізму [8, 10]. Основна фармакологічна дія Лютеїни спрямована на ста-

білізацію гормонального гомеостазу внаслідок оптимізації функціональних зв'язків гіпоталамо-гіпофізарної системи, а потужний антипроліферативний ефект здійснюється через рецепторний апарат як на яєчники, так і на матку [8]. Додатково мікронізована форма прогестерону справляє антицитокіновий ефект шляхом зниження рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 та TNF- α – отже, додатково спостерігається імуномодулювальний ефект, сповільнення клітинної проліферації, активізація механізмів апоптозу [12].

Слід зазначити, що сублінгвальна форма мікронізованого прогестерону має найменш тривалий період напіввиведення та практично відсутні системні побічні ефекти [8]. Важливим у разі призначення гормонального лікування жінкам репродуктивного віку було досягнення контролю над активацією інших рецепторів, не спричинюючи небажаних побічних ефектів. Особливостями мікронізованої форми прогестерону є відсутність андрогенного ефекту, а у жінок з гіперандрогенними станами властиве зниження рівня андрогенів. Важливою характеристикою препарату є відсутність негативного впливу на вуглеводний та ліпідний обмін, систему згортання крові та артеріальний тиск [10]. Завдяки антиальдостероновому ефекту не відбувається затримки рідини в організмі та збільшення маси тіла. Крім того, препарат справляє позитивний нейротропний та антидепресивний ефект [8, 13], що було особливо актуально для пацієнток з підвищеним рівнем тривожності. Перевагами мікронізованої форми прогестерону є відсутність негативного впливу на продукцію яєчниками власного прогестерону та ребаунд-ефекту після відміни препарату, що важливо для пацієнток, які планують реалізувати репродуктивну функцію. Препарат призначали сублінгвально по 50 мг 3 рази на добу з 16-го до 25-го дня менструального циклу протягом 6 міс. Препарат добре переносився пацієнтками. Побічні ефекти виникали рідко у формі періодичного здуття живота – у 15 (14,42%) пацієнток, підвищення чутливості та набухання грудних залоз – у 18 (17,31%). Проте вони суттєво не впливали на якість життя та не вимагали відміни препарату.

Для ліквідації вогнищ інфекційного процесу використовували фторхінолон III покоління гемігідрат левофлоксацину – лівообератальний активний ізомер офлоксацину у дозі 500 мг/добу протягом 5 днів з наступним переходом на пероральні форми препарату у дозі 500 мг/добу протягом 5 днів у комбінації з пероральним вживанням джозаміцину по 500 мг 3 рази на день протягом 10 днів. Протизапальна лінія терапії була доповнена похідним 5-нітроімідазолу 1-(b-оксєтил)-2-метил-5-нітроімідазолом у парентеральному режимі у дозі 1000 мг/добу протягом 5 днів з наступним використанням перорального режиму у дозі 1000 мг/добу протягом 5 днів. З метою попередження активізації росту *S. albicans* на тлі тривалої антибактеріальної терапії та за наявності *S. albicans* при мікробіологічному дослідженні додатково призначали ітраконазол перорально по 200 мг 2 рази протягом доби.

Ефективність лікування оцінювали на підставі динаміки клінічної картини захворювання – зниження інтенсивності або відсутності больового синдрому, нормалізації менструального циклу у формі його двофазності та наявності овуляції у пацієнток з доброякісними пухлиноподібними утвореннями яєчників, концентрації АМГ, відсутності рецидиву пухлини яєчника за даними сонографічного дослідження, психологічного статусу.

Через 6 міс лікування відзначали значне зниження частоти больового синдрому – 22 (21,15%) випадки проти 92,31% на початку лікування. Через 1 рік 14 (13,46%) пацієнток скаржилися на виникнення періодичного болу унизу живота, який, ймовірно, був пов'язаний з періодичними загостреннями хронічного запального процесу. Позитивна динаміка також спостерігалася щодо зниження інтенсивності больового синдрому. Якщо на по-

Дані ехографічного дослідження органів малого таза у жінок з функціональними кістами яєчників в динаміці лікування, М±m (мм)

Параметр, одиниця вимірювання	Контрольна група, n=50	Основна група, n=104		
		До лікування	Через 6 міс	Через 12 міс
Матка				
Довжина, мм	51,58 ±0,48	51,10±0,58	51,34±0,32	51,14±0,46
Ширина, мм	46,42 ±0,62	48,50±0,76*	45,32±0,64	45,13±0,54†
Товщина, мм	35,08 ±0,54	40,00±0,63*	37,12±0,42*†	37,04±0,43*†
Середнє значення М-ехо, мм	6,12±0,75	8,15±0,32*	7,34±0,56	7,63±0,34
Контралатеральні яєчники				
Довжина, мм	30,32±0,17	32,70±0,59*	30,24±0,14	30,58±0,23
Ширина, мм	28,14±0,13	25,14±0,62*	28,23±0,36†	28,13±0,24†
Товщина, мм	16,72±0,17	22,45±0,53*	19,32±0,27*†	18,35±0,14*†,χ
Об'єм, см ³	7,44±0,67	10,69±0,78*	7,23±0,53†	7,25±0,54†
Патологічно змінені яєчники				
Довжина, мм	30,32±0,17	48,52±1,41*	33,24±0,12*†	30,52±0,72†,χ
Ширина, мм	28,14±0,13	39,82±1,46*	30,53±0,16*†	28,74±0,18*†,χ
Товщина, мм	16,72±0,17	34,64±1,24*	20,12±1,16*†	18,32±0,23*,†
Об'єм, см ³	7,44±0,67	46,94±5,51*	9,12±0,34*†	8,56±0,35†

Примітки: 1. * – відмінності статистично значущі при p<0,05 щодо значень контрольної групи; † – відмінності статистично значущі при p<0,05 щодо значень основної групи до лікування; χ – відмінності статистично значущі при p<0,05 щодо значень основної групи через 6 міс лікування.

чатку лікування інтенсивність болю за аналогово-візуальною шкалою оцінювали у 5–6 балів, то через 6 міс 21,15% хворих відзначали періодичний біль інтенсивністю у 3–4 бали.

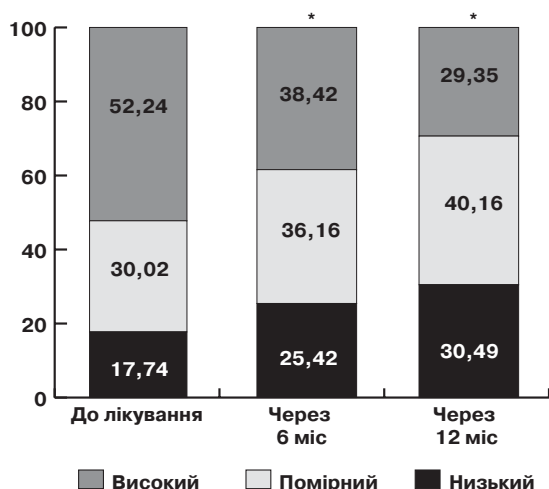
Позитивну динаміку відзначено з боку нормалізації характеру менструального циклу. Під час госпіталізації у 23 (22,12%) пацієнок з ФКЯ у структурі скарг були порушення оваріально-менструального циклу. При цьому кровотечу відзначали у 17 (73,91%) пацієнок, затримку менструації – у 6 (26,09%). Під час проведення комплексу лікувальних заходів протягом 6 та 12 міс порушень циклу у формі кровотечі не відзначали. У 2 (8,70%) пацієнок протягом 6 міс фіксували періодичну затримку менструації. Через 12 міс

спостереження за даними сонографічного дослідження та базальної термометрії у всіх жінок нормалізувався двофазний менструальний цикл з наявною овуляцією.

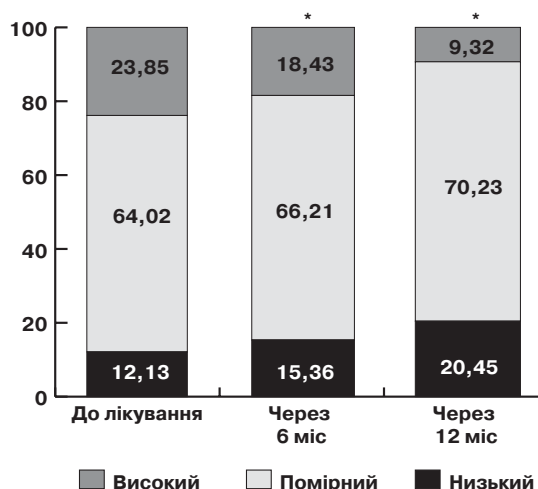
Одним із критеріїв ефективності була відсутність патологічного утворення під час сонографічного обстеження та нормалізація стану внутрішніх статевих органів через 6 та 12 міс.

У більшості пацієнок з ФКЯ на момент госпіталізації були встановлені зміни з боку матки та контралатеральних придатків, нормалізація показників яких чітко простежувалася у динаміці лікування (табл. 2).

Так, діагностовано достовірне зменшення показників ширини та товщини матки у динаміці спостереження через 6 та



* – Достовірність щодо результатів, отриманих до лікування



* – Достовірність щодо результатів, отриманих до лікування

Мал. 3. Розподіл пацієнок з функціональними кістами яєчників за рівнем особистісної тривожності у динаміці лікування

Мал. 4. Розподіл пацієнок з функціональними кістами яєчників за рівнем ситуативної тривожності у динаміці лікування

Динаміка зміни концентрації антимюллера гормону в пацієнток з функціональними кістами яєчників, $M \pm m$ (нг/мл)

Група пацієнток	Концентрація АМГ, нг/мл		
	До лікування	Через 6 міс	
		Прооперовані	Проліковані консервативно
Здорові жінки	2,43±0,73	-	-
Пацієнтки, які не народжували	2,32±0,53	1,97±0,42	2,12±0,35
Пацієнтки з безплідністю	1,45±0,64	1,34±0,53	1,38±0,47
Пацієнтки, які народжували	2,43±0,65	2,02±0,52	2,17±0,45

12 міс. Ознак гіперпластичних процесів ендометрія встановлено не було.

Показники довжини та ширини контралатеральних яєчників протягом усього періоду спостереження поступово наближувалися до значень контрольної групи, незважаючи на наявність статистичної достовірності. Показник товщини достовірно зменшувався як стосовно значень групи контролю, первинної величини на момент початку лікування (в 1,22 разу), так і щодо показників через 6 міс. Середні показники об'єму контралатерального яєчника у динаміці лікування не перевищували значень здорових жінок (див. табл. 2).

Під час ультразвукового дослідження стану яєчників з пухлиноподібним утворенням у пацієнток з ФКЯ у динаміці лікування діагностували поступове достовірне зменшення лінійних розмірів яєчника та нормалізацію показників довжини, ширини та товщини ($p < 0,05$) наприкінці першого року спостереження. Середній об'єм яєчника також достовірно зменшився в 1,48 разу через 6 міс терапії та залишався наближеним до значень контрольної групи протягом першого року спостереження (див. табл. 2).

Протягом перших 6 міс лікування наявність пухлиноподібного утворення встановлена у 20 (21,98%) пацієнток, які були проліковані консервативно. Через 12 міс спостереження частота функціональних утворень яєчників у когорті консервативно пролікованих жінок становила 5 (5,49%). Максимальні розміри патологічного утворення становили до 4,5 см за відсутності істотних скраг з боку пацієнток. У групі пацієнток з ФКЯ, які були прооперовані та проходили подальшу реабілітаційну терапію, у перші 6 міс рецидивів пухлин зареєстровано не було. У кінці першого року спостереження у 7,69% випадків під час проходження сонологічного обстеження встановлений розвиток рецидиву функціональної кісти до 3 см у діаметрі.

Про позитивний вплив проведених лікувальних заходів свідчили зміни психологічного статусу пацієнток основної групи. Динамічне спостереження за пацієнтками з ФКЯ та функціональними утвореннями яєчників виявило достовірне зниження рівня особистісної тривожності до 35,27±2,04 бала через 6 міс та 28,42±2,05 бала через 12 міс. Характерним було зниження не тільки рівня, а й інтенсивності тривожності. У динаміці лікування прогресивно підвищувався відсоток пацієнток з низьким та помірним рівнем тривожності. Установлено також зменшення в 1,78 разу кількості хворих з високим рівнем тривожності наприкінці першого року спостереження, що відображено на мал. 3.

Дослідження змін показників ситуативної тривожності виявило також позитивну динаміку. Так, середній рівень емоційної реакції на стресову ситуацію на початку лікування становив 38,81±2,23 бала, через 6 міс – 27,46±2,27 бала. Через 12 міс показник ситуативної тривожності становив 22,36±2,35 бала. Зазначені зміни були статистично достовірні. На момент госпіталізації 64,02% пацієнток відзначали помірний рівень тривожності, через 6 міс лікування даний

показник становив 66,21%. Та наприкінці першого року спостереження показник зріс на 6,21% та становив 70,23%. Позитивна динаміка простежувалася щодо зниження високого рівня тривожності, який через 12 міс зменшився у 2,56 разу порівняно з показниками на початку лікування. Поступово зростала частка хворих з низьким рівнем тривожності. Якщо під час госпіталізації у 12,13% хворих відзначено низький рівень тривожності, то протягом усього періоду спостереження показник поступово підвищувався до 20,45% (мал. 4).

Виявлені зміни з боку психологічного статусу пацієнток з ФКЯ свідчать про позитивний вплив обраної схеми лікування. Зниження рівнів особистісної та ситуативної тривожності підтвердило існуючі дані про позитивний нейротропний вплив прогестерону [7, 13].

Ураховуючи, що у 12,5% хворих з ФКЯ було проведено хірургічне видалення патологічного вогнища та зафіксовано травматизацію здорової тканини, важливим було відстежити не тільки терапевтичну ефективність проведених заходів щодо патологічного утворення яєчників, але й зберегти при цьому репродуктивний потенціал.

З цією метою проводили визначення концентрації АМГ через 6 міс лікування. Визначення концентрації АМГ у більш ранніх термінах могло встановити її закономірне зниження внаслідок проведення хірургічного втручання.

Отримані результати представлені у табл. 3.

Як свідчать отримані дані щодо концентрації АМГ, достовірного зниження у групі пацієнток з функціональними утвореннями яєчників на тлі застосування різних методів лікування не спостерігалось. У пацієнток з безплідністю, у яких порівняно з іншими підгрупами спостерігалася менша концентрація АМГ, не було встановлене істотне зниження цього показника.

Під час проведення контрольного визначення патогенів слизової оболонки урогенітального тракту методом полімерно-ланцюгової реакції у пацієнток, інфікованих збудниками, які поширюються статевим шляхом, ДНК мікробних агентів не визначали, що свідчило про ефективність проти-запальної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Результати проведеного дослідження характеру мікробного біоценозу у жінок з функціональними кістами яєчників (ФКЯ), а також особливості анамнезу у формі частих запальних процесів репродуктивної системи свідчать про провідну роль інфекційного фактора у розвитку патології яєчників.

2. Призначення сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону як терапії першої лінії під час консервативного лікування ФКЯ, а також на етапі реабілітації після оперативного лікування дозволяє знизити частоту рецидивів патологічного процесу у 4,99 разу у групі хворих, пролікованих консервативно, та в 1,76 разу у групі прооперованих пацієнток.

Проблемные вопросы лечения пациенток репродуктивного возраста с функциональными кистами яичников
О.С. Шаповал

Цель исследования: повышение эффективности лечения и улучшение качества жизни пациенток с функциональными кистами яичников.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 104 пациентки репродуктивного возраста с функциональными кистами яичников и 50 здоровых женщин. Проведено общеклиническое, психологическое, сонографическое, иммунологическое, молекулярно-генетическое обследование.

Результаты. По результатам анализа данных исследования установлено наличие хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у 72,83% пациенток, инфицированность *Ureaplasma spp.* – в 39,58% случаев, *Gardnerella vaginalis* – в 64,58%, *Mycoplasma spp.* – в 20,80%, *Chlamidia trachomatis* – в 23,08%. При проведении ультразвукового исследования только у 23,08% больных удалось определить характер кисты яичника. У 52,24% пациенток наблюдался высокий уровень личностной тревожности.

Заключение. Применение предложенной нами комплексной терапии функциональных кист яичников у женщин репродуктивного возраста продемонстрировало высокий показатель выздоровления и низкий показатель рецидива.

Ключевые слова: функциональные кисты яичников, репродуктивный возраст, лечение, профилактика, микронизированный прогестерон.

Problematic issues of treatment of patients of reproductive age with functional ovarian cysts
O.S. Shapoval

The objective: increase the effectiveness of treatment and improve the quality of life of patients with functional ovarian cysts.

Materials and methods. The study included 104 patients with functional ovarian cysts of reproductive age and 50 healthy women. A general clinical, psychological, sonographic, immunological, molecular genetic examination was conducted.

Results. The analysis of the study data revealed the presence of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs in 72,83% of the patients, the infection with *Ureaplasma spp.* in 39,58% of cases, *Gardnerella vaginalis* – 64,58%, *Mycoplasma spp.* – in 20,80%, *Chlamidia trachomatis* – in 23,08%. When conducting an ultrasound study, only 23,08% of patients manage to establish the nature of the cysts of the ovary. There was a high level of personal anxiety in 52,24% of patients.

Conclusion. The application of our proposed complex therapy of functional ovarian cysts in women of reproductive age showed a high recovery rate and a low relapse rate.

Key words: functional ovarian cysts, reproductive age, treatment, prophylaxis, micronized progesterone.

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 ЛИТЕРАТУРИ

- Алиева В.А. Современное представление о микробиоте человеческого организма / Е.А. Алиева, Ю.В. Первушин // Национальные дни лабораторной медицины России 2015 г. Российский конгресс лабораторной медицины «Лабораторная медицина и клиническая практика»: материалы конгресса (г. Москва, 2015 г.). – М., 2015. – С. 65.
- Бактериальная микрофлора урогенитального тракта и оценка антибактериального лечения у женщин с бесплодием / Н.А. Морозова, Э.Б. Яковлева? А.А. Железная [и др.] // Здоровье женщины. – 2015. – № 10 (106). – С. 168–170.
- Вдовиченко Ю.П. Воспалительные заболевания органов малого таза – комплексный подход для эффективной терапии / Ю.П. Вдовиченко, Е.Н. Гопчук // Здоровье женщины. – 2012. – № 4 (70). – С. 102–108.
- Вовк І.Б., Вдовиченко Ю.П., Корнацька А.Г. Пухлиноподібні ураження яєчників. – К., 2017. – 242 с.
- Герасимова Т.В. Оптимізація діагностики та лікування функціональних кіст яєчників / Т.В. Герасимова // Медичинські аспекти здоров'я жінки. – № 5 (80). – 2014. – С. 65–73.
- Дубоссарская З.М. Проблемы репродуктивного здоровья с позиций перинатальной психологии / З.М. Дубоссарская // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 1 (28). – С. 20–29.
- Малофей Ю.Б. Влияние введения прогестерона беременным самкам крыс на показатели развития головного мозга их новорожденного потомства / Ю.Б. Малофей, Б.Я. Рыжавский // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 76–80.
- Опрышко В.И. Сублингвальная форма прогестерона: необходимость в инновациях или вызовы современной медицины / В.И. Опрышко, Д.С. Носивец // Здоровье женщины. – 2015. – № 10 (106). – С. 37–42.
- Применение фторхинолонов IV поколения в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза / Е.Н. Борис, В.В. Суменко, Л.Н. Онишук [и др.] // Здоровье женщины. – 2012. – № 4 (70). – С. 86–94.
- Современные подходы к применению прогестинов у женщин репродуктивного возраста / Т.А. Назаренко, Э.Р. Дуринян, Н.А. Ревивили // Вестник репродуктивного здоровья. – 2010. – № 3–4. – С. 6–8.
- Шаповал О.С. Клинико-сонологические особенности при опухолеподобных образованиях яичников у женщин репродуктивного возраста / О.С. Шаповал // Здоровье женщины. – 2016. – № 1 (107). – С. 137–141.
- Ширшева С.В. Влияние прогестерона на фагоцитарную и окислительную активность моноцитов и нейтрофилов / С.В. Ширшева, Е.М. Кукулина, А.В. Баженова // Вестник Пермского университета: Биология. – 2008. – № 9 (25). – С. 87–90.
- Pyrohova V.I. Clinical aspects of long-term care of endometriosis by progestogen dienogest / V.I. Pyrohova, S.O. Shurpak, V.J. Kryuko // Здоровье женщины. – 2015. – № 10 (106). – С. 20–22.
- Schyn S.Y. Analysis of serum levels of Anti-Mullerian hormone, inhibin B, insulin-like growth factor –I, insulin-like growth factor binding protein – 3 and follicle – stimulating hormone with respect to age and menopause status / S.Y. Schyn // Journal of Korean medical science. – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. 104–110.

Статья поступила в редакцию 27.06.2018

Современный взгляд на проблему железодефицитных состояний у девочек в пубертатный период

Е.В. Кучер

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Железодефицитные состояния являются одной из актуальных проблем подросткового возраста. В генезе дефицита железа принимает участие ряд факторов, свойственных пубертатному периоду: ускоренные темпы развития, становление овариально-менструального цикла, эндокринные и метаболические дисфункции. Длительный дефицит приводит к снижению эффективности эритропоэза, нарушению дифференцировки эритроидных клеток, снижению гемоглобинообразования. В случае нерешенной проблемы у девочек в подростковом возрасте дефицит железа в репродуктивный период может оказывать неблагоприятное влияние на течение гестационного процесса, родов, состояния плода и новорожденного у будущей мамы. Актуальным является комплексный подход к лечению и профилактике железодефицитных состояний у девочек-подростков, использование железосодержащих препаратов, обогащенных витаминами и микроэлементами.

Цель исследования: изучение эффективности коррекции железодефицитной анемии (ЖДА) у девочек-подростков препаратом Ферсинол-3, представляющим уникальный терапевтический комплекс железа сульфата, цинка сульфата, витаминов группы В₁, В₂, В₆, В₉, С и РР.

Материалы и методы. Под амбулаторным наблюдением находились 62 пациентки в возрасте 12–17 лет с диагнозом ЖДА (основная группа). Диагноз устанавливали на основании результатов клинических (наличие анемических и сидеропенических синдромов) и лабораторных методов исследования. В контрольную группу вошли 30 девочек-подростков аналогичного возраста без анемического синдрома.

Результаты. Результаты оценки клинической симптоматики через 6 нед приема препарата показали, что у всех девушек с ЖДА отсутствовала бледность кожных покровов, был купирован астеноневротический синдром, отмечалась редукция проявлений эпителиального синдрома. Через 3 нед приема препарата уровень Hb оказался достоверно выше исходных данных ($119,02 \pm 1,27$ г/л по сравнению с $99,89 \pm 1,08$ г/л; $p < 0,001$), а через 6 нед приема препарата достиг возрастной нормы. Увеличение уровня гемоглобина за 6 нед приема препарата составило $21,16 \pm 0,99$ г/л. Через 6 нед применения препарата Ферсинол-3 у пациентов с ЖДА отмечали положительную динамику уровня ферритина в сыворотке крови по сравнению с начальным уровнем ($28,36 \pm 0,52$ нг/л против $10,02 \pm 0,28$ нг/л; $p < 0,001$). При применении препарата Ферсинол-3 побочных эффектов не отмечалось.

Заключение. Проведенные исследования установили высокую терапевтическую эффективность, хорошую переносимость и безопасность препарата Ферсинол-3, что дает основание широко его использовать для коррекции железодефицитных состояний у девочек в пубертатный период. Использование в педиатрической практике препарата Ферсинол-3 будет способствовать, наряду с восполнением дефицита железа, восстановлению баланса жизненно важных микроэлементов и витаминов, нормализуя физиологические процессы в различных органах и системах растущего организма.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, девочки-подростки, гемоглобин, МСV, МСН, ферритин, эффективность терапии, Ферсинол-3.

Одним из основных направлений современной педиатрии является гебиатрия, или подростковая медицина, изучающая процессы полового созревания, особенности периода роста и развития организма подростка, а также специфические заболевания пубертатного периода, для которых характерна полиморбидность, обусловленная мощной вегетативной, эндокринной и иммунной перестройкой организма на фоне физиологического ростового скачка, а также нарушениями психосоциальной адаптации. Физиологические особенности подросткового периода характеризуются выраженной нестабильностью эндокринной и вегетативной регуляции, эмоциональной лабильностью, низкой устойчивостью к физическим и психическим нагрузкам, снижению порога чувствительности к экологически обусловленным факторам. Именно в пубертатный период реализуются риски предрасположенности к развитию различных заболеваний, врожденная несостоятельность соединительной ткани (суставная гипермобильность, остеохондроз и пр.), формируются многочисленные транзиторные функциональные расстройства, в том числе гипоталамическая дисфункция, с широким клиническим континуумом (вегетососудистая дистония, метаболический синдром и пр.). Это, как правило, сочетается с наличием хронических очагов инфекции, склонностью к рекуррентному течению ОРВИ, функциональным гастроинтестинальным синдромам [2, 4, 5, 9–12, 21].

Следует отметить, что у детей в пубертатный период различные заболевания, в том числе рекуррентные респираторные инфекции, гастроинтестинальные заболевания протекают в большинстве случаев на фоне витаминно-микроэлементных дефицитов (железа, цинка, витаминов группы В), отягчающих клинические проявления заболеваний.

В частности, витамин В₁ (тиамин) улучшает обмен жиров, белков и углеводов; участвует в синтезе ацетилхолина – переносчика нервных импульсов, улучшает функциональные способности кардиомиоцитов. Его недостаток вызывает головную боль, расстройства памяти, раздражительность; появляется боль в области сердца, тахикардия, возникают гастроинтестинальные жалобы. Витамин В₁ в комплексе с другими витаминами группы В и аскорбиновой кислотой необходим для полноценного кроветворения, процессов метаболизма железа в организме, формирования иммунного ответа, нормального роста.

Витамин В₂ (рибофлавин) принимает участие в энергетических процессах, способствует сохранению остроты зрения, улучшает регенерацию кожи и слизистых оболочек, способствует увеличению роста и массы тела.

Витамин В₆ (пиридоксин гидрохлорид) принимает участие в процессах кроветворения и белковом обмене, является необходимым компонентом различных метаболических цепочек в организме, в частности, его метаболиты катализируют декарбоксилирование и трансаминирование аминокислот. Дефицит витамина В₆ потенцирует развитие железодефицитной анемии, приводит к снижению иммунитета (функциональной недостаточности Т-лимфоцитов, уменьшению их абсолютного количества), нарушению функционирования ЦНС.

Фолиевая кислота (витамин В₉) играет ключевую роль в процессах деления клетки, участвует в белковом обмене, синтезе аминокислот, холина. Участие в пуриновом обмене определяет ее значение для нормального роста, развития и пролиферации тканей, в частности для процессов кроветворения и эмбриогенеза. Ткани с высокой степенью пролиферации, такие, как костный мозг, слизистая оболочка кишечника, характеризуются высокой потребностью в фолиевой кислоте.

Действие фолиевой кислоты усиливает витамин С (аскорбиновая кислота), превращая ее в активную форму – тетрагидрофолиевую кислоту. Витамин С принимает участие в синтезе коллагена, укрепляет стенки сосудов. Вследствие снижения содержания аскорбиновой кислоты в желудке нарушается процесс всасывания и усвоения железа, повышается уровень интрагастрального рН при различных вариантах *Helicobacter pylori* – ассоциированного гастрита. Нарушенный при гипохлоргидрии процесс окисления железа улучшается в присутствии аскорбиновой кислоты, которая образует комплексы железа, хорошо растворимые в кислой среде желудка, и продолжает поддерживать их растворимость даже в щелочной среде тонкого кишечника [3, 10, 12, 13].

Дефицит витаминов и микроэлементов, в частности цинка, повышает риск развития у подростков вторичных, чаще – транзиторных, иммунодефицитных состояний. Известно, что цинк входит в состав более 300 железосодержащих ферментов, обеспечивающих в организме процессы кроветворения, регуляцию процесса деления клеток, синтез нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), являясь необходимым элементом для метаболизма активно пролиферирующих тканей и принимая участие в поддержании защитного барьера кожных покровов и слизистых оболочек. Дефицит цинка сопровождается снижением общего количества лейкоцитов, относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов, их функциональной недостаточностью; наиболее страдает хелперный росток. Цинк играет ключевую роль в димеризации интерферона, в выработке и активности IL-2, в структуре которого выявлен цинкзависимый участок [3, 6, 7, 14, 19, 20]. Соли цинка ингибируют репликацию риновирусов, вируса полиомиелита, энтеровируса, вируса простого герпеса [1, 6, 7, 19, 20]. В период обострения воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника возникает повышенная потребность в цинке, происходит его мобилизация из кровяного русла для обеспечения процессов репарации и интенсивного обновления клеток кишечного эпителия [3, 6, 13]. Цинк предотвращает процессы перекисного окисления липидов, является мощным антиоксидантом [6, 7, 13].

Параллельно с нарушением витаминного баланса, в частности витаминов группы В и ряда микроминералов, у детей пубертатного возраста наблюдается повышенный риск развития железодефицитных состояний, обусловленный недостаточным поступлением железа с пищей (вегетарианство, элиминационные диеты для быстрого похудения), повышенными потребностями в железе ввиду ускоренных темпов роста, увеличения объема циркулирующей крови и нарастающей мышечной массы. У девочек это сочетается еще и с наступлением менархе и возникающим в период становления менструальной функции ПМК, обусловленным несовершенством рецепторного аппарата яичников и гормональной регуляции, повышенной физической активностью, наличием воспалительных заболеваний и в большинстве случаев сопровождающегося развитием анемии. Несоответствие между запасами железа в организме и потребностями в нем является главным фактором, способствующим развитию железодефицитной анемии (ЖДА) у подростков [2, 4, 5, 9–12].

Напряженность эндокринной системы в период полового созревания в первую очередь обусловлена гипоталамо-гипофизарной регуляцией равновесия системы щитовидной же-

лезы и половых гормонов. Уровень сывороточного железа у подростков зависит от баланса половых стероидов: андрогены в противовес эстрогенам способствуют активному эритропоэзу и всасыванию железа. По мнению ряда авторов, гиперэстрогения может быть причиной угнетения эффекта витамина В₆, участвующего в синтезе гемоглобина; у подростков с повышенным содержанием эстрогенов чаще отмечаются проявления геморрагического синдрома. Существует корреляционная связь между показателями обмена железа и гормонами щитовидной железы и надпочечников: дефицит железа при его нормальном поступлении выявляют у подростков с гипопункцией щитовидной железы, надпочечников и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [5, 8, 15, 16]. У девочек-подростков с ожирением чаще выявляют дефицит железа и отмечают нарушения менструальной функции (гиперполименорея, дисменорея) в связи с тем, что избыточная масса тела, являясь одним из проявлений гипоталамического синдрома, патогенетически связана с нарушением менструальной функции – происходит увеличение выработки жировой тканью эстрогенов, насыщенность организма которыми является одним из условий обильности и длительности менструаций [4, 5, 10, 12, 15–17].

Существует прямая корреляционная связь между интенсивностью обменных процессов железа и антропометрическими данными, уровнем гемоглобина и метаболитами плазмы крови (веществами с низкой и средней молекулярной массой), что дает основание считать показатели эритроидного роста периферической крови маркерами уровня метаболических и адаптационных процессов в растущем организме [6, 17].

В целом в генезе дефицита железа участвует ряд факторов, свойственных пубертатному периоду: ускоренные темпы развития, становление овариально-менструального цикла, эндокринные и метаболические дисфункции.

В формирование железодефицитных состояний определенный вклад вносят повышенные потери железа организмом подростков. Наряду с геморрагическими проявлениями для юных спортсменов актуальны потери железа с потом, мочой, а также вследствие гемолиза при большой физической нагрузке. У подростков с гипопункцией щитовидной железы, хроническими заболеваниями органов пищеварения и дыхательной системы потери железа с мочой в 5–7 раз превышают норму [4, 5, 10, 16].

Кроме того, для детей в пубертатный период характерны различные заболевания, сопровождающиеся повышенными потерями железа, – глистные и паразитарные инвазии, эрозивно-язвенные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки. Интенсивные процессы роста требуют активного включения ферментной системы органов пищеварения и адекватного состояния слизистой оболочки пищеварительного тракта (ПТ). Поражения органов пищеварения у подростков, как правило, сопровождаются нарушением всасывания эссенциальных микроэлементов и расстройствами моторики (дискинезии желчевыводящих путей, рефлюксы и т.д.).

К нарушениям процессов всасывания железа приводят хронические заболевания кишечника, прием энтеросорбентов и увлечение подростков напитками типа пепси. У подростков с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенным колитом, болезнью Крона) часто комбинируются анемия, обусловленная хроническим заболеванием, и ЖДА. Одним из ключевых звеньев в патогенезе анемии при хроническом заболевании является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в частности ФНО-α, IL-1, IL-6, IL-10, γ-интерферона, что усиливает процессы апоптоза и свободнорадикальные реакции, обуславливает угнетение синтеза эритропоэтина, а также снижение его эффективности, на-



Рис. 1. Нейрон и синапс. Нарушение целостности миелиновой оболочки

правленной на усиление созревания и пролиферации клеток предшественников эритроидного ряда [2, 4, 5, 8, 10, 15, 17].

Проявления дефицита железа могут регрессировать при дозревании организма подростка и нормализации менструальной функции, но вовлеченность в эту дисфункцию ПТ, как правило, тормозит коррекцию. Чаще это состояние сопровождает женщину в репродуктивный период жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO) [21, 24], ЖДА отмечается в этот период у каждой третьей женщины. Выявленное преобладание частоты встречаемости ЖДА у детей молодых первородящих женщин выводит на первый план необходимость контроля созревания репродуктивной функции у девочек-подростков и своевременной профилактики ее нарушений.

В случае нерешенной проблемы в подростковый период дефицит железа в репродуктивном возрасте может оказывать неблагоприятное влияние на течение гестационного процесса, родов, состояние плода и новорожденного у будущей мамы, обуславливать задержку развития или гипоксию плода вследствие формирования плацентарной недостаточности. Дефицит железа у матери во время беременности влияет на рост и развитие мозга ребенка, вызывает серьезные отклонения в развитии иммунной системы, в неонатальный период обуславливает высокий риск инфекционных заболеваний. В период новорожденности может наблюдаться большая потеря массы тела и более медленное ее восстановление, запоздалое отпадение пуповинного отростка и отсроченная эпителизация пупочной ранки, а также длительное течение физиологической желтухи. Доказано, что недостаток железа у женщины во время беременности и лактации приводит к снижению миелинизации нервных клеток у детей. При нарушении целостности миелиновой оболочки нарушается процесс прохождения импульсов и функции нервной клетки (рис. 1). В результате возникают психические отклонения, которые могут быть необратимыми [4, 5, 9, 12, 17, 22, 25].

Таким образом, использование комплексного подхода к терапии ЖДА у девочек-подростков позволяет купировать ее симптомы и грамотно выстроить профилактику этого заболевания у взрослых женщин, что улучшит качество жизни, физическое и репродуктивное здоровье и, в конечном итоге, повлияет на здоровье будущих поколений.

Актуальность проблемы железодефицитных состояний, особенно в подростковом возрасте, выходит за рамки анемий. Известна роль железа в обеспечении процессов деления клетки, биосинтетических процессов (в том числе и синтез ДНК), метаболизма БАС (катехоламинов, коллагена, тирозина и др.), энергетического обмена (более половины ферментов или

кофакторов цикла Кребса содержат Fe или функционируют в его присутствии). Нормальный уровень Fe в организме способствует полноценному функционированию факторов неспецифической защиты, клеточного, гуморального и местного иммунитета, фагоцитозу, активности естественных киллеров и бактерицидной способности сыворотки, а также синтезу пропердина, комплемента, лизоцима, интерферона, IgA; процессам тканевого дыхания (в частности митохондриальному дыханию); формированию D2-подобных рецепторов в клетках мозговой ткани. Низкий уровень железа нарушает процессы функционирования нейронов, синтезирующих дофамин.

Но наиболее значимой функцией железа в организме является участие в связывании, транспорте и депонировании кислорода гемоглобином и миоглобином. И в случае его дефицита у подростков развивается ЖДА, которая сопровождается изменениями параметров метаболизма железа, уменьшением концентрации гемоглобина в эритроцитах, количественными и качественными их изменениями, а также клиническими проявлениями гемической гипоксии, обусловленной кислородным голоданием тканей и снижением количества вырабатываемой энергии, сидеропении, связанной со снижением активности железосодержащих тканевых ферментов, в частности цитохромов, а также проявлениями метаболической интоксикации, обусловленной выбросом ряда биологически активных веществ – гистамина, серотонина, гепарина, пептидных гормонов [2, 4, 5, 9, 10, 12, 15–17].

Длительный дефицит железа приводит к снижению эффективности эритропоэза, нарушению дифференцировки эритроидных клеток, снижению гемоглобинообразования. В результате развивается тканевая гипоксия, нарушаются функциональные возможности наиболее чувствительных к дефициту железа органов и систем – ЦНС, сердечно-сосудистой системы, клеток и тканей с высокой степенью регенерации. Длительный латентный дефицит железа (ЛДЖ), как и сама ЖДА, приводит к задержке физического, нервно-психического и полового развития. Эти состояния вызывают у подростков изменения в эмоциональной сфере, дискоординируют работу эндокринных желез и нервной системы, ухудшают работу ПТ и сердечно-сосудистой системы. В результате длительной гемической гипоксемии на фоне угнетения активности ферментов тканевого дыхания прогрессируют дистрофические процессы в тканях. Возникают иммунологические изменения, в частности снижается содержание IL-1 и IL-2; угнетается продукция α -интерферонов; возникает незавершенность фагоцитоза; отмечаются сдвиги в гуморальном звене иммунитета в виде изменений уровня иммуноглобулинов – IgA, IgM и IgG [4, 5, 8–15, 17].

В связи с этим при железодефицитных состояниях у девочек-подростков отмечаются нарушения иммунного гомеостаза, снижение дезинтоксикационной функции печени, вторичные нарушения плазменного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза, недостаточность функции цитовидной железы, надпочечников, снижение синтеза простагландина E и витаминов, активация перекисного окисления липидов. Дефицит железа способствует возникновению когнитивных нарушений, провоцирует формирование синдрома хронической усталости, приводит к нарушениям адаптационно-приспособительных реакций организма в целом [4, 5, 10, 12, 15].

В связи с негативными последствиями длительного существования дефицита железа в организме ребенка ВОЗ придает проблеме железодефицитных состояний у детей глобальное значение, отдавая приоритеты разработке оптимальной тактики лечения и профилактики. При этом акцент сделан на комплексных подходах к лечению и профилактике железодефицита, необходимости коррекции микроэлементовитаминного (витамино-минерального) баланса, особенно у детей в критические периоды роста и развития [18, 21, 23, 24].

Таблица 1

Степень тяжести анемии (WHO [39])

Степень анемии	Содержание Hb, г/л
0	Более или равно 110
1 (легкая)	95–109
2 (умеренная)	80–94
3 (тяжелая)	65–79
4 (жизнеопасная)	Менее 65,0

Для успешного лечения ЖДА необходимо, во-первых, установить и, по возможности, ликвидировать непосредственную причину ее развития, а во-вторых, восполнить дефицит железа лекарственными железосодержащими препаратами, обогащенными, учитывая особенности генеза анемий у подростков, витаминами и микроэлементами.

Лечение железосодержащими препаратами длительное и должно быть направлено не только на нормализацию уровня гемоглобина, но и на восполнение тканевых запасов железа, что может занять от 3 до 6 мес.

Поскольку одной из основных причин развития дефицита железа у подростков является алиментарный фактор, необходимо осуществить коррекцию пищевого рациона и в первую очередь обогатить рацион продуктами, содержащими гемовое железо (мясо и рыба), с учетом факторов, усиливающих или, напротив, ухудшающих биодоступность железа [2, 4, 5, 9, 10, 12].

Цель исследования: изучение эффективности коррекции ЖДА у девочек-подростков препаратом Ферсинол-3, представляющим уникальный терапевтический комплекс железа сульфата, цинка сульфата, витаминов группы В₁, В₂, В₆, В₉, С и РР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под амбулаторным наблюдением находились 62 пациентки в возрасте 12–17 лет с диагнозом ЖДА (основная группа). Диагноз устанавливали на основании результатов клинических (наличие анемических и сидеропенических синдромов) и лабораторных методов исследования. Критерием наличия ЖДА у девочек старше 12 лет является снижение уровня Hb менее 120 г/л, уменьшение среднего объема эритроцитов (MCV; норма 80–100 фл) – микроцитоз; уменьшение среднего содержания Hb в эритроцитах (MCH; норма 26–34 пг) – гипохромия [24].

В контрольную группу вошли 30 девочек-подростков аналогичного возраста без анемического синдрома (гемоглобин – 123,8±0,97; p<0,001).

Исследование периферической крови у девочек-подростков основной и контрольной групп проводили с использованием гемоанализатора «SERONO-190 plus». Количество эритроцитов определяли анализатором методом импеданса, содержание гемоглобина – спектрофотометрически в форме цианметгемоглобина. Уровень ферритина определяли иммуноферментным методом ELISA.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программного пакета SPSS 1 8. Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего.

В качестве противоанемического препарата был использован препарат Ферсинол-3, производство компании «World Medicine», который включает органические соединения железа сульфата и цинка сульфата, а также комплекс витаминов. В 1 капсуле препарата содержится уникальная комбинация необходимых веществ, включающая 150 мг железа сульфата (соответствует 50 мг Fe II), 110 мг цинка сульфат (соответствует 25 мг Zn), 2 мг витамина В₁ (тиамина мононитрат), 2 мг витамина В₂ (рибофлавин), 1 мг витамина В₆ (пиридоксина гидрохлорид), 0,5 мг фолиевой кислоты (витамин В₉), 50 мг аскорбиновой кислоты (витамин С) и 10 мг витамина РР (никотинамид).

Продолжительность терапии препаратом Ферсинол-3 составила 6 нед в дозе по 1–2 капсулы 2 раза в день. Лечение осуществлялось в режиме монотерапии.

Оценивали эффективность препарата (динамика клинико-лабораторных данных), а также его переносимость. Клинический и лабораторный контроль в динамике проводили до начала терапии (0 нед), через 3 и 6 нед после начала приема препарата в следующем объеме:

- 1) общий осмотр, оценка жалоб и возможных побочных эффектов лечения;
- 2) общий анализ крови, включающий уровень гемоглобина, эритроцитов, MCV, MCH;
- 3) биохимический анализ крови с определением уровня ферритина.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обследовано 62 пациентки в возрасте 12–17 лет с подтвержденным диагнозом ЖДА, возникшей вследствие алиментарной недостаточности железа у 48 (77,4%) девушек, а также вследствие аномальных маточных кровотечений ювенильного возраста у 14 (22,6%) девушек. Заболевания желудка и кишечника отмечали у 22 (27,4%) пациенток.

Тяжесть анемии оценивали в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ (табл. 1). Наиболее информативным тестом в практике педиатра, позволяющим диагностировать ЖДА у девочек-подростков старше 12 лет, является снижение содержания Hb менее 120 г/л [18, 21].

В основной группе обследованных у 46 из 62 девочек-подростков уровень Hb колебался в диапазоне от 95 до 109 г/л, у 14 – от 80 до 94 г/л и у 2 – от 65 до 80 г/л. Следовательно, в основной группе у 74,2% обследованных диагностирована анемия легкой степени тяжести, у 22,6% – анемия умеренной степени тяжести и у 3,2% – анемия тяжелой степени. Средняя величина инициального уровня содержания Hb в группе девочек-подростков с ЖДА оказалась достоверно ниже данных, полученных в контрольной группе (99,89±1,08 г/л против 123,83±0,97 г/л; p<0,001) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели периферической крови у лиц основной и контрольной групп

Показатель	Контрольная группа, n=30	Основная группа, n=62		
		0 нед	Через 3 нед	Через 6 нед
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,32±0,05	3,98±0,03*	4,16±0,02	4,28±0,02
Гемоглобин, г/л	123,83±0,97	99,89±1,08*	119,02±1,27**	121,05±0,57
MCV, фл	92,37±0,97	69,66±0,3*	76,53±0,28	84,69±0,34**
MCH, пг	33,03±1,64	22,59±0,13*	23,03±0,07	28,23±0,06**

Примечания: MCV (mean corpuscular volume) – средний размер эритроцита; MCH (mean corpuscular hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците; результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего; * – p<0,001 по сравнению с показателями в контрольной группе; ** – p<0,001 по сравнению с инициальными показателями (0 нед).

Гипохромный характер анемии является наиболее важным диагностическим признаком ЖДА. У обследованных девушек основной группы выявлены микроцитоз и гипохромия эритроцитов: MCV – $69,66 \pm 0,3$ фл и MCH – $22,59 \pm 0,13$ пг, что достоверно ниже, чем в контроле ($p < 0,001$) (см. табл. 2).

Оценивая результаты лечения препаратом Ферсинол-3, мы в первую очередь обращали внимание на жалобы пациенток.

Инициально у всех обследованных девушек с ЖДА в клинической симптоматике доминировал анемический симптомокомплекс с бледностью кожных покровов и видимых слизистых оболочек (наблюдался в 100% случаев). Для детей с ЖДА был также характерен эпителиальный синдром, в частности, сухость кожных покровов, гиперкератоз кожи локтей и голеней, тусклость волос, ломкость ногтей, которые были отмечены соответственно в 22,6%, 12,9%, 24,1%, 14,5% случаев. Астеноневротический синдром диагностирован у 77,4% девочек основной группы и проявлялся быстрой утомляемостью, снижением аппетита, раздражительностью, возбудимостью, неустойчивым эмоциональным статусом.

Результаты оценки клинической симптоматики через 6 нед приема препарата свидетельствовали, что у всех девочек с ЖДА отсутствовала бледность кожных покровов, был купирован астеноневротический синдром; после проведенной терапии улучшалась память, повышалась работоспособность. У большинства обследованных отмечали редукцию проявлений эпителиального синдрома, наблюдали улучшение состояния кожи и ногтей, уменьшение отчетливой синевы склер.

Через 3 нед приема препарата уровень Hb оказался достоверно выше исходных данных ($119,02 \pm 1,27$ г/л против $99,89 \pm 1,08$ г/л; $p < 0,001$), а через 6 нед приема препарата достиг возрастной нормы. Повышение уровня гемоглобина за 6 нед составило $21,16 \pm 0,99$ г/л (см. табл. 2; рис. 2).

Величина показателя MCV, отражающая величину количества эритроцитов, после 3 и 6 нед приема препарата Ферсинол-3 оказалась выше инициальных данных – соответственно $76,53 \pm 0,28$ фл и $69,66 \pm 0,3$ фл, $p < 0,001$; $84,69 \pm 0,34$ фл и $69,66 \pm 0,3$ фл, $p < 0,001$ (см. табл. 2).

Среднее содержание Hb в эритроците (показатель MCH) через 3 и 6 нед приема препарата достоверно повысилось по сравнению с исходными данными, однако не достигло аналогичного показателя в контрольной группе ($27,03 \pm 0,07$ пг против $22,59 \pm 0,13$ пг; $p < 0,001$ – через 3 нед приема и $28,23 \pm 0,076$ пг против $22,59 \pm 0,13$ пг; $p < 0,001$) (см. табл. 2).

Важным диагностическим тестом дефицита железа является содержание в сыворотке крови ферритина – железосодержащего белка, уровень которого отражает величину запасов железа в тканевом депо организма. Снижение уровня ферритина является наиболее чувствительным и специфичным лабораторным признаком дефицита железа [17, 24]. Критерием ЖДА является снижение уровня ферритина менее 12–15 нг/л.

У обследованных пациенток основной группы концентрация ферритина оказалась значительно ниже, чем в контрольной группе ($10,02 \pm 0,28$ нг/л против $33,75 \pm 0,40$ нг/л; $p < 0,001$). Через 6 нед приема препарата Ферсинол-3 у пациенток с ЖДА отмечалась положительная динамика уровня ферритина в сыворотке крови по сравнению с инициальным уровнем ($28,36 \pm 0,52$ нг/л против $10,02 \pm 0,28$ нг/л; $p < 0,001$) (рис. 3).

Препараты железа различаются не только по их биодоступности, эффективности, но и частоте возникновения побочных эффектов. Побочные эффекты (с наибольшей частотой тошнота, боль в эпигастральной области, запоры) обусловлены контактом большого количества железа со слизистой оболочкой желудка [26]. При применении препарата

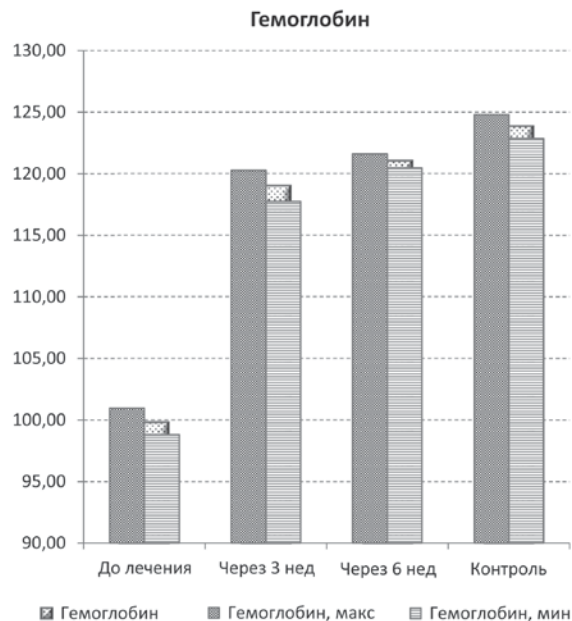


Рис. 2. Уровень гемоглобина в контрольной группе и у пациенток с ЖДА до начала лечения, через 3 и 6 нед терапии препаратом Ферсинол-3, г/л

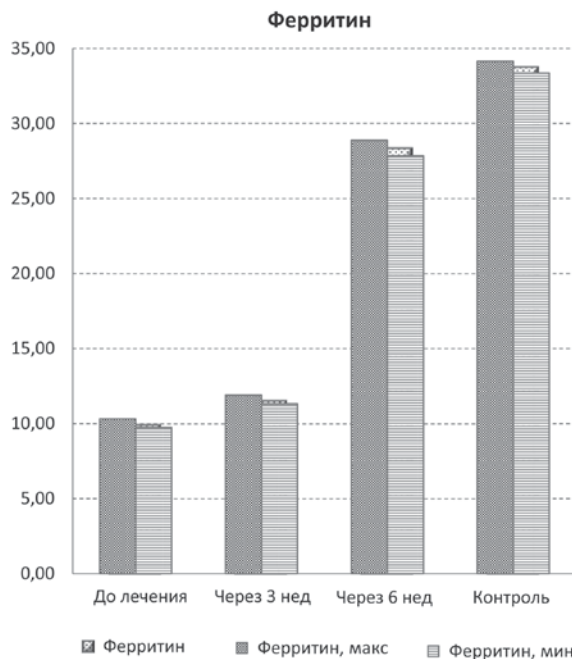


Рис. 3. Содержание ферритина сыворотки крови в контрольной группе и у пациенток с ЖДА до начала лечения, через 3 и 6 нед терапии препаратом Ферсинол-3, нг/л

Ферсинол-3 подобных побочных эффектов не выявлено. Все пациенты отмечали хорошую переносимость препарата.

Таким образом, проведенные исследования показали высокую терапевтическую эффективность, хорошую переносимость и безопасность препарата Ферсинол-3, что дает основание широко его использовать для коррекции железодефицитных состояний у девочек в пубертатный период.

ВЫВОДЫ

1. Железодефицитные состояния у девочек в пубертатный период являются актуальной проблемой в педиатрической практике. Для верификации диагноза необходимо комплексно оценивать гематологические и феррокинетиические показатели.

2. Для лечения и профилактики железодефицитной анемии у девочек-подростков в условиях анемической гипоксии, сидеропении и метаболической интоксикации патогенетически обоснованным является назначение препаратов железа, в состав которых в качестве дополнительных компонентов включены витаминно-минеральные комплексы. К таким препаратам относится Ферсинол-3.

Сучасний погляд на проблему залізодефіцитних станів у дівчаток у пубертатний період

О.В. Кучер

Залізодефіцитні стани є однією з актуальних проблем підліткового віку. У генезі дефіциту заліза бере участь низка факторів, властивих пубертатному періоду: прискорені темпи розвитку, становлення оваріально-менструального циклу, ендокринні та метаболічні дисфункції. Тривалий дефіцит заліза призводить до зниження ефективності еритропоєзу, порушення диференціювання еритроїдних клітин, зниження гемоглобіноутворення. У разі невирішеної проблеми у дівчаток у підлітковому віці дефіцит заліза у репродуктивний період може здійснювати негативний вплив на перебіг гестаційного процесу, пологів, стан плода та новонародженого у майбутньої мами. Актуальним є комплексний підхід до лікування і профілактики залізодефіцитних станів у дівчаток-підлітків, використання залізовмісних препаратів, збагачених вітамінами і мікроелементами.

Мета дослідження: вивчення ефективності корекції залізодефіцитної анемії (ЗДА) у дівчаток-підлітків препаратом Ферсинол-3, що представляє унікальний терапевтичний комплекс сульфату заліза, сульфату цинку, вітамінів групи В₁, В₂, В₆, В₉, С і РР.

Матеріали та методи. Під амбулаторним наглядом перебували 62 пацієнтки віком 12–17 років з діагнозом ЗДА (основна група). Діагноз встановлювали на підставі результатів клінічних (нааяність анемічного і сидеропенічного синдромів) та лабораторних методів дослідження. У контрольну групу увійшли 30 дівчаток-підлітків аналогічного віку без анемічного синдрому.

Результати. Результати оцінювання клінічної симптоматики через 6 тиж вживання препарату Ферсинол-3 засвідчили, що у всіх дівчат із ЗДА була відсутня блідість шкірних покривів, купіровано астеноневротичний синдром, відзначали редукцію проявів епітеліального синдрому. Через 3 тиж вживання препарату рівень гемоглобіну виявився вірогідно вище вихідних даних (119,02±1,27 г/л порівняно з 99,89±1,08 г/л; $p < 0,001$), а через 6 тиж вживання препарату досяг вікової норми. Підвищення рівня гемоглобіну за 6 тиж вживання препарату становило 21,16±0,99 г/л. Через 6 тиж застосування препарату Ферсинол-3 у пацієнтів із ЗДА відзначали позитивну динаміку рівня феритину у сироватці крові порівняно з ініціальним рівнем (28,36±0,52 нг/л проти 10,02±0,28 нг/л; $p < 0,001$). Під час застосування препарату Ферсинол-3 побічних ефектів не відзначено.

Заключення. Проведені дослідження встановили високу терапевтичну ефективність, добру переносимість і безпеку препарату Ферсинол-3, що дає підставу широко його використовувати для корекції залізодефіцитних станів у дівчаток у пубертатний період. Використання у педиатричній практиці препарату Ферсинол-3 буде сприяти, разом із поповненням дефіциту заліза, відновленню балансу життєвоважливих мікроелементів і вітамінів, нормалізації фізіологічних процесів у різних органах і системах організму, що росте.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія, дівчатка-підлітки, гемоглобін, MCV, MCH, феритин, ефективність терапії, Ферсинол-3.

3. Учитывая особенности периода роста и развития организма подростка, а также специфические заболевания пубертатного возраста, использование в педиатрической практике препарата Ферсинол-3 будет способствовать, наряду с восполнением дефицита железа, восстановлению баланса жизненно важных микроэлементов и витаминов, нормализации физиологических процессов в различных органах и системах растущего организма. Перспективным является применение препарата Ферсинол-3 у девочек-подростков в период становления менструального цикла.

4. Изучение синдромологии дефицита железа, цинка, витаминов группы В и других важнейших витаминно-минеральных компонентов позволит оптимизировать лечебную тактику при различных заболеваниях в педиатрической практике.

Modern view on the problem of iron deficiency in girls at pubertal age

E.V. Kucher

Iron deficiency is one of the most urgent problems of adolescence. In the genesis of iron deficiency, a number of factors characteristic of the pubertal period are involved: accelerated rates of development, the formation of the ovarian-menstrual cycle, endocrine and metabolic dysfunctions. Prolonged iron deficiency to a decrease in the effectiveness of erythropoiesis, a violation of the differentiation of erythroid cells. In the case of an unresolved problem in girls in adolescence, iron deficiency in the reproductive period may have an adverse effect on the course of the gestational process, delivery, fetus and newborn condition in the future mother. The complex approach to the treatment and prevention of iron deficiency conditions in adolescent girls, the use of iron-containing preparations enriched with vitamins and microelements is topical.

The objective: to study the effectiveness of correction of iron deficiency anemia in adolescent girls with the drug Fersinol-3, which represents a unique therapeutic complex of ferrous sulfate, zinc sulfate, vitamins of group B₁, B₂, B₆, B₉, C and PP.

Materials and methods. Under outpatient observation, 62 patients aged 12–17 years were diagnosed with iron deficiency anemia (main group). The diagnosis was established on the basis of clinical (the presence of anemic and sideropenic syndromes) and laboratory research methods. The control group consisted of 30 teenage girls of similar age without anemic syndrome.

Results. Results of clinical symptomatology evaluation after 6 weeks of drug administration showed that all women with IDA had no skin pallor, asthenoneurotic syndrome was curative, and epithelial syndrome was reduced. After 3 weeks of taking the drug, the Hb level was significantly higher than the baseline data (119,02±1,27 g/L compared to 99,89±1,08 g/L; $p < 0,001$), and after 6 weeks of administration the drug reached the age norms. The increase in hemoglobin for 6 weeks of taking the drug was 21,16±0,99 g/L. After 6 weeks of administration of the Fersinol-3 preparation, patients with IDA showed a positive dynamics of serum ferritin level in comparison with the initial level (28,36±0,52 g/L versus 10,02±0,28 g/L; $p < 0,001$). When using the drug "Fersinol-3" no side effects were noted. All patients noted good tolerability of the drug.

Conclusions. The conducted studies showed high therapeutic effectiveness, good tolerability and safety of the drug Fersinol-3, which gives reason to use it widely for correcting iron deficiency states in girls of pubertal age. The use of the drug Fersinol-3 in pediatric practice will promote along with iron deficiency, restoration of the balance of vitally important microelements and vitamins, contributing to the normalization of physiological processes in various organs and systems of a growing organism.

Key words: iron-deficiency anemia, teenage girls, hemoglobin, MCV, MCH, ferritin, efficacy of therapy, Fersinol-3.

Сведения об авторе

Кучер Елена Владимировна – Кафедра гематологии и трансфузиологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: kucherolenavol@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров А.Е. Микроэлементный баланс и противоионная защита у детей / А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2008. – № 1. – С. 47–49.
2. Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика и лечение /Под ред. А.Г. Румянцев и Ю.Н. Токарева. – 2-е изд. доп. и перераб. – М.: МАКС Пресс, 2004. – 216 с.
3. Бережной В.В. Комплексные подходы в терапии дефицита железа, цинка, витаминов группы В у детей школьного возраста /В.В. Бережной, В.В. Корнева // Современная педиатрия. – 2016. – № 3 (75). – С. 45–53.
4. Видибрець С.В., Гайдукова С.М., Чернوبرова О.І. Залізодофіцитна анемія: навч.-метод. посіб. – Вінниця, Бориспіль: Меркьюрі, 2012. – 237 с.
5. Дефицит железа у детей и подростков/Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей-педиатров. – М., 2006.
6. Коржинський Ю.С. Роль цинку в нормі та при патології / Ю.С. Коржинський, А.Е. Лісний // Здоров'я дитини. – 2009. – № 1 (16). – С. 52–57.
7. Марушко Ю.В. Мікроелементи та стан імунітету у дітей / Ю.В. Марушко // Актуальна інфектологія. – 2013. – № 1 (1). – С. 24–27.
8. Павлов А.Д. Эритропоз, эритропозитин, железо. – М., ГЭОТАР-МЕД, 2011. – 304 с.
9. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: Руководство для врачей. СПб.: Питер, 2001. – 384 с.
10. Педіатрія: Національний підручник: у 2 т. / за ред. проф. В.В. Бережного. – К., 2013. – Т. 1. – С. 872–894.
11. Румянцев А.Г. Детская гематология: практическое руководство. – М., ГЭОТАР-МЕД, 2015. – 658 с.
12. Румянцев А.Г. Железодефицитные состояния: причины развития, диагностика и лечение / А.Г. Румянцев, И.С. Тарасова, В.М. Чернов // Медицинский научн. и уч.-метод. журн. – 2006. – № 34. – С. 3–26.
13. Студеникин В.М. Витаминно-минеральные комплексы для детей: инструмент нейродиетологии / В.М. Студеникин, В.И. Шелковский // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 6. – С. 105–109.
14. Торшин И.Ю. Систематический анализ молекулярных механизмов воздействия железа, меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии / И.Ю. Торшин, О.А. Громова, А.К. Хаджидис // Клиническая фармакол. – 2010. – № 3. – С. 32–36.
15. Andrews N.C. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med., 1999; vol. 341:pp. 1986–1995.
16. Andrews N.C., Schmidt P.I. Iron homeostasis. Annu Rev Physiol, 2007; vol.69: 69–85.
17. Besarab A., Horl WH., Silverberg D. Iron Metabolism, Iron Deficiency, Thrombocytosis, and the Cardiorenal Anemia Syndrome. The Oncologist, 2009; 14 (suppl 1): 22–33.
18. De Maeyer E.M., Dallman P., Gurney J.M. et al. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care. A guide for health administrators and programme managers. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1990: 58 p.
19. Fraker P.J. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. J. Nutr., 2000; Vol. 130: 1399–1406.
20. Ibs K. Zinc-Altered immune function. J. Nutr., 2003; № 133: 1452–1456.
21. Iron Deficiency Anaemia. Assessment, Prevention and Control. A guide for programme managers. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2001: 114 p.
22. Rao R., Georgieff M.K. (2002) Perinatal aspects of iron metabolism. Acta Paediatr Suppl., vol.91, pp. 124–129.
23. Recommendations to prevent and control iron deficiency with of the International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG), WHO and UNICEF (2004), Geneva, p. 88.
24. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011 [cited 2017 Feb 02]. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Available from: www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf.
25. Ziaei S., Hatefnia E., Togeh G. Iron status in newborns born to iron deficient mothers. Iran J. Med. Sci., 2003; vol.28:62–64.
26. Zhu A., Kaneshiro M., Kaunitz J.D. Evaluation and Treatment of Iron Deficiency Anemia: A Gastroenterological Perspective. Dig Dis Sci. 2010; 55(№3): 548–559.

Статья поступила в редакцию 27.06.2018

УДК: 618.2/7-06:612.015.6:577.161.2

Роль дефіциту вітаміну D у виникненні акушерських та перинатальних ускладнень (Огляд літератури)

О.О. Корчинська, Н.О. Лоя

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

У статті наведений огляд літератури, який демонструє високу поширеність дефіциту і недостатності вітаміну D у вагітних в країнах незалежно від їхнього географічного розташування. Це призводить до несприятливих наслідків для здоров'я, таких, як невиношування вагітності, загроза передчасних пологів, прееклампсія, гестаційний цукровий діабет, ризик кесарева розтину, низька маса тіла при народженні і зростання числа аутоімунних захворювань, що пов'язані з низьким рівнем вітаміну D протягом вагітності.

Ключові слова: дефіцит вітаміну D, вагітність, акушерські ускладнення, перинатальні ускладнення.

Розвиток людини починається не з моменту народження, а з моменту зачаття. Організм матері під час вагітності є єдиним джерелом поживних речовин і вітамінів для плода. У жінки вже з ранніх термінів вагітності починається перебування обмінних процесів, значно підвищується інтенсивність біохімічних реакцій у зв'язку з нейроендокринними порушеннями, відбувається накопичення деяких вітамінів у плодово-плацентарному комплексі, створюються запаси для майбутніх пологів. Це підвищує потреби організму вагітної у вітамінах. Як дефіцит незамінних речовин, у тому числі вітамінів і мікроелементів, так і їхнє надмірне надходження в організм під час вагітності завдає шкоди здоров'ю матері і плода.

Вітамін D – важливий прегормон, який бере участь у багатьох метаболічних процесах, активний компонент, що утворюється з епідермального 7-дегідрохолестеролу під дією ультрафіолетових хвиль довжиною 290–310 нм, які потрапляють на шкірні покриви. Згодом вітамін D передається через кров у печінку, трансформуючись у 25-гідроксивітамін D (25(OH)D). Дефіцит вітаміну D, на думку експертів Міжнародного ендокринологічного товариства [10], визначається як рівень 25(OH)D у сироватці крові менше 20 нг/мл, показники між 20–30 нг/мл повинні розцінюватися як недостатність, оптимальні значення – понад 30 нг/мл. З дефіцитом вітаміну D пов'язують підвищений ризик розвитку цукрового діабету, ожиріння, аутоімунних захворювань, онкологічної патології різної локалізації (рак грудної залози, товстої кишки, простати), серцево-судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця), запальних захворювань кишечника [5, 29]. Основною причиною дефіциту вітаміну D є недостатня дія сонячного світла. Далеко не всі продукти містять або збагачені вітаміном D. Це все може призвести до неправильного метаболізму кальцію, фосфору у кістковій тканині. Крім того, останнім часом підвищується інтерес до ролі вітаміну D у патогенезі інших захворювань. Виявлено зв'язок дефіциту вітаміну D з тривалим перебігом багатьох захворювань. Цей вітамін бере участь у підтриманні адекватного рівня вродженого імунітету, що сприяє профілактиці хронічних аутоімунних захворювань, а також у підтриманні адекватної імунної відповіді на чужорідні агенти, що відіграє вагомую роль у профілактиці онкологічних захворювань [18, 30, 35].

За даними ВООЗ [4], дефіцит вітаміну D був визнаний пандемією з багатьма негативними наслідками для здоров'я у багатьох країнах світу. Проблема гіповітамінозу D актуальна і для України. Нормальний рівень вітаміну D у плазмі крові зареєстровано тільки у 4,6%, недостатність – у 13,6%, дефіцит – у 81,8% мешканців [1, 3]. Однак критерії дефіциту вітаміну D є предметом дискусії.

Згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні», додатки №20 «Рекомендації щодо поведінки під час вагітності» та № 9 «Протокол лікування та профілактики рахіту у дітей», у період вагітності та годування груддю рекомендована потреба вітаміну D становить 10 мкг, або 400 МО/добу.

Останнім часом дослідження щодо вітаміну D все більше зосереджували на вагітності. Достатній рівень вітаміну D протягом цього періоду життя жінки важливий для нормального перебігу вагітності та знижує ризик ускладнень у матері та плода. Під час вагітності дефіцит цього вітаміну може спровокувати низку ускладнень як у матері, так і у плода: розвиток прееклампсії, гестаційного цукрового діабету, порушення формування скелета, що призводить згодом до рахіту і потворності, зниження кісткової маси і погіршення формування зубної емалі у дитини, імунодефіцит, аномальна плацентарна імплантація, підвищення артеріального тиску у матері [8, 20]. Зв'язок цих станів із вітаміном D є новим напрямком вивчення їхніх патогенетичних ланцюгів. Доведено, що додаткове вживання вітаміну D у період вагітності зменшує ймовірність цих ускладнень і відповідно знижує частоту розродження шляхом кесарева розтину [25].

Прееклампсія (ПЕ) – загрозовий стан не лише для матері, але й для плода, що може призвести до передчасних пологів (як спонтанних, так і за ургентними показаннями). До того ж у матері із ПЕ підвищується ризик народження дитини з гіпотрофією, що має наслідки в різному віці. На початку 90-х років XX століття була висловлена гіпотеза про роль вітаміну D у патогенезі ПЕ. При ПЕ відбуваються зміни в усіх органах і системах організму, які призводять до поліорганної / полісистемної недостатності і супроводжуються клінічними, біохімічними і гематологічними проявами. Причини розвитку ПЕ під час вагітності залишаються неясними, незважаючи на те що неповноцінна інвазія трофобласта загальноприйнята як ключовий фактор патогенезу ПЕ. Можливу роль у цьому процесі відіграє дефіцит вітаміну D. Дослідження, проведені останнім часом в розвинених країнах, змушують звернути увагу на можливість застосування вітаміну D для профілактики ПЕ.

У жінок з ПЕ, як відомо, циркулюючі рівні 25(OH)D нижче, ніж у вагітних з нормальним артеріальним тиском. Рівень 25(OH)D під час вагітності менше 20 нг/мл був пов'язаний з майже чотириразовим підвищенням частоти тяжкої ПЕ, а вміст метаболітів менше 15 нг/мл пов'язано з небезпекою п'ятиразового збільшення ризику розвитку ПЕ [6, 25, 31]. L.M. Vodnag та співавтори (2007) встановили, що дефіцит 25(OH)D до 22-го тижня вагітності є незалежним чинником

ризик для розвитку ПЕ [25]. Отримано дані про зменшення материнської концентрації 25(OH)D у 56 жінок з раннім початком ПЕ і народженням маловагових для гестаційного віку немовлят порівняно з дітьми з нормальною масою тіла, що передбачає вплив вітаміну D на зростання плода через плацентарні механізми [8].

Постає питання: як дефіцит вітаміну D може впливати на патофізіологічні процеси, що спричинюють ПЕ? Це може бути пов'язано з його кальцерегулювальною функцією. Як один з механізмів розглядається регулювання материнських і плацентарних імунологічних і запальних реакцій. Сама плацента виробляє активний метаболіт – $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}$. У синцитіотрофобласта вагітних з ПЕ експресія і активність 1α -гидроксилази обмежені. Є дані про те, що вітамін D регулює ключові гени-мішені, пов'язані з імплантацією, інвазією трофобласта. Що стосується толерантності імплантації, індукція Th2-клітин є одним з важливих кроків, необхідних для підтримання нормальної вагітності, у той час як порушення імплантації і негативна материнська реакція на метаболізм плода у разі ПЕ опосередковані Th1-цитокинами. Материнська відповідь на зниження плацентарного кровотоку при ПЕ рівною мірою може залежати і від вітаміну D. Материнський дефіцит вітаміну D може призвести до підвищеної запальної реакції, яка характеризує ПЕ, а також ендотеліальну дисфункцію через прямий вплив на ген транскрипції ангіогенезу, у тому числі фактора росту ендотелію судин (VEGF) [16].

Дослідження, проведені у II і III триместрах вагітності, виявили зв'язок між гіповітамінозом D і ризиком розвитку ПЕ. С.Е. Powes та співавтори виявили, що у I триместрі рівень 25(OH)D не був пов'язаний з розвитком ПЕ. У проспективному дослідженні когорти 221 канадської жінки з високим ризиком розвитку ПЕ не встановлено відмінностей у темпах ПЕ, гестаційної гіпертонії, передчасних пологів або несприятливих наслідків вагітності при дефіциті 25(OH)D. У той самий час призначення вітаміну D продемонструвало його захисний ефект для профілактики ПЕ [12].

У літературі обговорюються терміни призначення вітаміну D під час вагітності. На думку Human Mirzakhani та співавторів (2016), чим більше концентрація вітаміну D у сироватці крові, тим нижче ризик розвитку ПЕ (50 нг/мл краще, ніж 40 нг/мл, 40 нг/мл краще, ніж 30 нг/мл, 30 нг/мл краще, ніж 20 нг/мл). Щоденне вживання 400 МО вітаміну D підтримує його рівень у сироватці крові вагітних більше 40 нг/мл, що дозволяє у 3,6 разу знизити ризик розвитку ПЕ. Для благополучного перебігу вагітності у разі ожиріння, на думку авторів, необхідно підтримувати рівень вітаміну D у сироватці крові на рівні 50 нг/мл [7, 28].

Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) стає все більш поширеним і має негативні наслідки для здоров'я матерів і їхніх дітей. Жінки мають підвищений ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу, а їхні діти – підвищений ризик розвитку ожиріння і цукрового діабету у подальшому житті. Поліморфізм генів метаболізму вітаміну D був пов'язаний з вивільненням інсуліну і підтриманням толерантності до глюкози. Генетичний внесок поліморфізму CYP27B1 може модулювати рівень 25(OH)D у хворих з ГЦД.

Рівень 25(OH)D менше 20 нг/мл у 16 тиж вагітності був пов'язаний з 2,7-разовим збільшенням ризику для розвитку ГЦД на пізніх термінах вагітності. У середині вагітності була відзначена позитивна кореляція між концентрацією 25(OH)D і чутливістю до інсуліну [29, 30]. В іншому дослідженні встановлено, що частота дефіциту 25(OH)D у II триместрі гестації була вище при ГЦД порівняно з вагітними, що мали нормальний вміст глюкози. Після додаткового вживання вітаміну D було відзначено зниження рівнів глюкози та інсуліну в крові. У жінок з ГЦД зниження вмісту вітаміну D у сироватці крові було пов'язано з поганим глікемічним контролем. Викорис-

тання додатково вітаміну D на початку вагітності сприяло зниженню захворюваності і тяжкості ГЦД [22].

Передчасні пологи (ПП) відбуваються до 37 тиж вагітності. З патофізіологічної точки зору, є безліч причин для ПП, включаючи внутрішньоутробну інфекцію, чинником якої є наявність бактеріального вагінозу (БВ), коли порушення нормального балансу мікрофлори піхви з підвищеним ростом анаеробних бактерій призводить до збільшення продукції запальних цитокинів, простагландинів і фосфоліпази A2. Установлена зворотна кореляція між вмістом вітаміну D в організмі матері і частотою БВ на ранніх термінах вагітності. Використовуючи велику вибірку з включенням 3523 жінок, K.J. Hensel та співавтори підтвердили зв'язок дефіциту 25(OH)D з розвитком БВ у вагітних [15]. БВ є поширеною рецидивною вагінальною інфекцією у жінок репродуктивного віку, найбільш частою у I триместрі вагітності. На думку авторів, призначення вітаміну D ефективно у профілактиці симптомів і побічних ефектів БВ [23].

Оскільки вітамін D має імуномодулювальну та протизапальну дію, регулює синтез і функції цитокинів і нейтрофільних гранулоцитів, можна очікувати на його захисну дію щодо ризику розвитку ПП. Вітамін D має ключовий вплив, підвищуючи активність параметрів вродженої імунної системи, він бере участь у регуляції клітинного імунітету за рахунок зменшення продукції запальних цитокинів, таких, як IL-1, IL-6 і TNF, що задіяні у розвитку ПП. Вітамін D може знизити ризик розвитку ПП, знижуючи активність міометрія. Скорочення міометрія залежить від вивільнення іонізованого кальцію у м'язових клітинах, а цей процес регулюється вітаміном D. L.M. Vodnar та співавтори [2, 11] знайшли докази того, що вітамін D і сезонні впливи сонячного світла мають відношення до ПП. Поширеність ПП була найнижчою серед жінок, які завагітніли влітку і восени, і найбільш високою – у разі настання вагітності взимку і навесні.

Дані дослідження викликають настороженість, адже діти народжуються уже з дефіцитом вітаміну D, який розвивається в утробі матері. Ці побоювання засновані на тісному взаємозв'язку між матір'ю і плодом [13]. Рівень вітаміну D у багатьох країнах у пар «мати–дитина» під час народження критично низький. Навіть діти, народжені у матерів з достатністю вітаміну D, після 8 тиж починають відчувати його дефіцит, якщо харчування не доповнюється зазначеним вітаміном. Особлива увага стосовно дефіциту вітаміну D під час вагітності приділена тому, що у цьому випадку плід розвивається у стані гіповітамінозу D, який значно впливає на вроджений імунітет і розвиток кісткової тканини у плода. Дефіцит вітаміну D під час вагітності, можливо, не тільки погіршує стан скелетної системи матері і формування скелета плода, а й справляє певний вплив на хронічну сприйнятливості до хвороб незабаром після народження, а також у більш пізньому віці [25, 26].

Якщо у I триместрі вагітності у пацієток спостерігається дефіцит вітаміну D, то ризик народження дитини з дефіцитом зросту і маси тіла у них у два рази вище. У дослідженні A.M. Baker та співавторів [8] під наглядом перебували 2146 жінок, у яких визначали рівень вітаміну D у I або II триместрі. Маса тіла дітей була оцінена відразу після народження, а обвід голови дитини і маса плаценти – протягом 24 год після пологів. Виявилось, що у разі дефіциту вітаміну D у плаценті знижується рівень D-рецепторів, що призводить до передчасного неконтрольованого апоптозу клітин плаценти, розвитку плацентарної недостатності, а також затримки росту плода і низької оцінки за шкалою Апгар у новонароджених. Тісний взаємозв'язок між матір'ю і плодом приводить до того, що материнський дефіцит вітаміну D під час вагітності створює дефіцитний стан у дитини з періоду внутрішньоутробного розвитку. Але навіть діти, народжені у матерів з достатнім

рівнем вітаміну D, після 8 тиж життя починають відчувати його дефіцит, якщо харчування не доповнюється даним вітаміном [9, 36]

Низький рівень вітаміну D у перинатальний і неонатальний періоди може також збільшити сприйнятливість до шизофренії, цукрового діабету 1-го типу та розсіяного склерозу у подальшому житті. Дефіцит вітаміну D під час вагітності може вплинути на плід через специфічні ефекти органів-мішеней або за допомогою епігенетичної модифікації, у тому числі імунної системи, що може зумовити підвищену сприйнятливість до інфекційних хвороб незабаром після народження, а також у більш пізньому віці [17, 33]. Метаболізм вітаміну D посилюється під час вагітності та в період лактації. Плацента формується на 4-у тижні вагітності. З цього часу до терміну пологів 25(OH)D передається через плаценту, і концентрація у пуповинній крові плода 25(OH)D корелює з концентрацією у матері. Материнський вітамін D 25, як вважають, проходить через плаценту. Але рівень 1,25-дигідроксивітаміну D у плода, як правило, нижче, ніж у сироватці крові матері [20, 21]. Материнський (децидуальний) і плацентарний (трофобластичний) компоненти плаценти мають рецептори до вітаміну D. Сироваткові рівні вітаміну D-зв'язувального білка підвищуються від 46% до 103% під час вагітності. Припускають, що рецептори до вітаміну D можуть відігравати роль в управлінні метаболізмом вітаміну D під час вагітності [32].

Вивчено роль вітаміну D у процесі імплантації та розвитку плаценти. Розвиток і формування плаценти відіграють важливу роль в успішному перебігу вагітності, тому материн-

ський дефіцит вітаміну D може зумовити несприятливі наслідки [30, 34]. Трансплацентарна передача кальцію до плода також сприяє вираженню всіх ключових медіаторів метаболізму вітаміну D у плаценті. Гормони, які беруть участь у розвитку плода, впливають на активні білки, такі, як інсуліноподібний фактор росту-1 і плацентарний лактоген людини, паратиреоїдний гормон, пов'язаний з білком паратгормон, естрадіол і пролактин. Кальцитонін є важливим компонентом кальцієвого гомеостазу під час вагітності і, як відомо, сприяє транскрипції гена CYP27B1, отже, може бути ключовим фактором, що визначає плацентарний метаболізм вітаміну D.

Отже, паратгормон, пов'язаний з білком, і кальцитонін, а також інші фактори зумовлюють підвищення рівня вітаміну D. Його рівень у 2 рази вище у сироватці крові жінок у III триместрі вагітності, ніж у не вагітних жінок або жінок у післяпологовий період. Як правило, вітамін D регулює власний метаболізм [12].

ВИСНОВКИ

Наявність акушерських та перинатальних ускладнень, що сформувалися на тлі недостатності вітаміну D, підтверджують актуальність проблеми. Через відсутність консенсусу в літературних джерелах необхідні подальші дослідження для уточнення дози вітаміну D, якої буде достатньо для поліпшення материнського і перинатального здоров'я. Саме скринінгове і цілеспрямоване визначення концентрації вітаміну D у сироватці крові під час вагітності дозволить вчасно відкорегувати його рівень та попередити можливі ускладнення.

Роль дефіцита вітаміна D в возникновении акушерских и перинатальных осложнений (Обзор литературы)

О.А. Корчинская, Н.А. Лоя

В статье приведен обзор литературы, который демонстрирует высокую распространенность дефицита и недостаточности витамина D у беременных в странах независимо от их географического расположения. Это приводит к неблагоприятным последствиям для здоровья, таким, как невынашивание беременности, угроза преждевременных родов, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, риск кесарева сечения, низкая масса тела при рождении и рост числа аутоиммунных заболеваний, связанных с низким уровнем витамина D во время беременности.

Ключевые слова: дефицит витамина D, беременность, акушерские осложнения, перинатальные осложнения.

Role of vitamin D deficiency in the development obstetric and perinatal complications (Literature review)

O.O. Korchinska, N.O. Loya

The article gives an overview of the literature that shows the high prevalence of deficiency and insufficiency of vitamin D in pregnant women in countries irrespective of their geographical location, leading to adverse health outcomes, such as miscarriage, premature birth defects, preeclampsia, gestational diabetes, risk Caesarean section, low birth weight and an increase in the number of autoimmune diseases associated with low levels of vitamin D during pregnancy.

Key words: vitamin D deficiency, pregnancy, obstetric complications, perinatal complications.

Сведения об авторах

Корчинская Оксана Александровна – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета Ужгородского национального университета, 88000, г. Ужгород, ул. Грибоедова, 20Б. E-mail: xena.0474@gmail.com

Лоя Надежда Александровна – Кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета Ужгородского национального университета, 88000, г. Ужгород, ул. Грибоедова, 20Б

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Комісаренко Ю.І. Вітамін D та його роль у регуляції метаболічних розладів / Ю.І. Комісаренко // Лекції, огляди, новини. – 2013. – № 4. – С. 51–54.
2. Мальцева Л.И. Вітамін D і преэклампсія / Л.И. Мальцева, Э.Н. Васильева, Т.Г. Денисова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16. – № 1. – С. 79–83.
3. Поворознюк В.В. Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники його розвитку / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька // Репродуктивна ендокринологія. – 2013. – № 5 (13). – С. 7–13.

4. Семин С.Г. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С.Г. Семин, Л.В. Волкова, А.Б. Моисеев, Н.В. Никитина // Педиатрия. – 2012. – № 91 (2). – С. 122–131.
5. Спиричев В.Б., Громова ОА. Вітамін D і його синергисти. Земський врач. 2012;2:33-38. [Spirichev VB, Gromova OA. Vitamin D and its synergists. Zemskii vrach. 2012;2:33-38. (In Russ.)]
6. Abnormal 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia / P. August [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 1992. – Vol. 166, № 4. – P. 1295–1299.
7. Arain N., Mirza WA., Aslam M. Vitamin

- D and the prevention of preeclampsia: A systematic review / Pak. J. Pharm. Sci., Vol.28, No.3, May 2015, pp.1015–1021.
8. Baker A.M., Haeri S., Camargo Jr., C.A., Espinola J.A., Stuebe A.M. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia / A.M. Baker [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – Vol. 95, № 11. – P. 5105–5109.
9. Bodnar L.M., Platt R.W., Simhan H.N. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. Obstet Gynecol. 2015; 125(2): 439–447.
10. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bon-

- jour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fulleihan GE-H, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporosis International. 2010;21:7:1151–1154.
11. Doria K. Thiele, Jody Ralph, Maher El-Masri, Cindy M. Anderson. Vitamin D3 Supplementation During Pregnancy and Lactation Improves Vitamin D Status of the Mother–Infant Dyad // Journal of Obstetrics, Gynecology and Neonatal Nursing, Volume 46, Issue 1, January-February 2017, pages 135–147.
12. First trimester vitamin D, vitamin

- D-binding protein, and subsequent preeclampsia / C.E. Powe [et al.] // Hypertension. – 2010. – Vol. 56, № 4. – P. 758–763
13. First-trimester maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes (GDM): A nested case-control study / A.M. Baker, S. Haeri, C.A. Camargo [et al.] // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. – 2012. – Vol. 28, № 2. – P. 164–168.
14. Haeri S., Camargo CA. Jr., Stuebe AM., Boggess KA. A nested case-control study of first-trimester maternal vitamin D status and risk for spontaneous preterm birth. /Am J Perinatol. 2011; 28(9): 667–672.
15. Hensel K.J., Randis T.M., Gelber S.E., Ratner A.J. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204, № 1. – P. 41 e1-41 e9.
16. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme / M. Hewison // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2010. – Vol. 39, № 2. – P. 365–379,
17. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates / L.M. Bodnar, H.N. Simhan, R.W. Powers [et al.] // Journal of Nutrition. – 2007. – Vol. 137, № 2. – P. 447–452.
18. Holick M.F. Medical progress: vitamin D deficiency/ M.F. Holick // New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 357, № 3. – P. 266–281.
19. J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. Hum Reprod. 2014; 29: 208–219.
20. Kovacs C.S. Vitamin D in during pregnancy and lactation: maternal, fetal and neonatal outcomes from human and animal studies / C.S. Kovacs // Am J Clin Nutr. – 2008. – Vol. 88, № 2. – P. 520S–528S.
21. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes / A. Lapillonne // Medical Hypotheses. – 2010. – Vol. 74, № 1. – P. 71–75.
22. Lau S.L., Gunton J.E., Athayde N.P., Byth K., Cheung Yu. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated hemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus // Med. J. Aust. – 2011. – Vol. 194, № 7. – P. 334–337.
23. Mahshid Taheri1 Azam Baheiraei, Abbas Ragimi Foroushani et al. Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial. Indian J Med Res 141, June 2015, pp. 799–806.
24. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe pre-eclampsia / Robinson C.J. et al. //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204, № 6. – P. 556 e1-556 e4.
25. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of pre-eclampsia / Bodnar L.M. // J Clin Endocrinol Metab. – 2007. – Vol. 92, № 9. – P. 3517–3522.
26. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes / C.R. Gale, S.M. Robinson, N.C. Harvey [et al.] // European Journal of Clinical Nutrition. – 2008. – Vol. 62, № 1. – P. 68–77.
27. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia / A.W. Shand, N. Nassar, P. Von Dadelszen [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2010. – Vol. 117, № 13. – P. 1593–1598.
28. Mirzakhani H. et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia J Clin Invest. 2016 Dec 1;126(12):4702–4715.
29. Mithal A, DA Wahl, J-P Bonjour, P Burckhardt, B Dawson-Hughes, JA Eisman, G El-Hajj Fuleihan, RG Josse, P Lips, J Morales-Torres. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. Osteoporosis International. 2010;11:20:1821–1821.
30. Proceedings of the rank forum on vitamin D / S.A. Lanham-New, J.L. Buttriss, L.M. Miles [et al.] // British Journal of Nutrition. – 2011. – Vol. 105, № 1. – P. 144–156.
31. Robinson C.J., Alanis M.C., Wagner C.L., Hollis B.W., Johnson D.D. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia / C.J. Robinson et al. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2010. – Vol. 203, № 4. – P. 366 e1-366 e6.
32. Vitamin D and the regulation of placental inflammation / N.Q. Liu, A.T. Kaplan, V. Lagishetty [et al.] // Journal of Immunology. – 2011. – Vol. 186, № 10. – P. 5968–5974.
33. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: A longitudinal study / V.A. Holmes, M.S. Barnes, H.D. Alexander [et al.] // British Journal of Nutrition. – 2009. – Vol. 102, № 6. – P. 876–881.
34. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women / M. Haugen, A.L. Brantsaeter, L. Trogstad [et al.] // Epidemiology. – 2009. – Vol. 20, № 5. – P. 720–726.
35. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness / B.W. Hollis, D. Johnson, T.C. Hulsey [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2011. – Vol. 26, № 10. – P. 2341–2357.
36. Zhou J., Su L., Liu M., Liu Y., Cao X., Wang Z. et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. Eur J Clin Nutr. 68(8): 925930.

Статья поступила в редакцию 24.05.2018

Оптимізація циклів лікування методами допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток з трубно-перитонеальною безплідністю шляхом застосування процедури ін'єкційного скретчингу аутоплазмою

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 НМАПО імені П.Л. Шупика, м. Київ

³Клініка репродуктивних технологій УДІР Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті представлені результати дослідження, метою якого було з'ясувати вплив технології ін'єкційного скретчингу ендометрія аутоплазмою на клінічні наслідки лікування трубно-перитонеальної безплідності методами ДРТ (за стандартним протоколом) у пацієнток з різними ступенями відставання розвитку ендометрія та невдалими спробами лікування методами ДРТ в анамнезі.

Мета дослідження: визначення впливу на клінічні наслідки технології ін'єкційного скретчингу ендометрія аутоплазмою у пацієнток з трубно-перитонеальною безплідністю та різними ступенями (помірним та вираженим) відставання розвитку ендометрія у повторних спробах лікування методами ДРТ за протоколом контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) + ембріотрансфер (ЕТ).

Матеріали та методи. У проспективне дослідження увійшли 105 жінок з попередніми невдалими спробами лікування методами ДРТ трубно-перитонеального фактора безплідності. З них у 58 випадках спостерігалось помірне відставання розвитку ендометрія та у 47 випадках – виражене відставання розвитку ендометрія. Усім пацієнткам було запропоновано лікування із застосуванням естрогенів та методики ін'єкційного скретчингу аутоплазмою у циклі під час КСЯ. У ретроспективну групу увійшли 112 пацієнток з помірною гіпоплазією та 64 пацієнтки з вираженою гіпоплазією ендометрія.

Пацієнти, що проходили лікування трубно-перитонеальної безплідності поєднаної із помірним відставанням розвитку ендометрія, за протоколом КСЯ+ЕТ були розподілені на: ІА групу (група порівняння) – 45 пацієнток, що отримували естрогени з 7-ї доби КСЯ (показники ретроспективного аналізу); ІБ групу (група контролю) – 67 пацієнток, що не отримували естрогени з 7-ї доби КСЯ (показники ретроспективного аналізу); ІВ групу (основна група) – 58 пацієнток, яким під час КСЯ було призначено естрогени та процедуру ін'єкційного скретчингу ендометрія на 7-у добу циклу стимуляції (ЦС).

Пацієнти, що проходили лікування трубно-перитонеальної безплідності, поєднаної із вираженим відставанням розвитку ендометрія, за протоколом КСЯ+ЕТ були розподілені на: ІА групу (група порівняння) – 31 пацієнтка, що отримували естрогени з 7-ї доби КСЯ (показники ретроспективного аналізу); ІБ групу (група контролю) – 33 пацієнтки, що не отримували естрогени з 7-ї доби КСЯ (показники ретроспективного аналізу); ІВ групу (основна група) – 47

пацієнток, яким під час КСЯ було призначено естрогени та процедуру ін'єкційного скретчингу ендометрія аутоплазмою на 7-у добу ЦС.

Клінічні результати оцінювали за показниками частоти настання вагітностей на перенесення ембріонів (ЧНВПЕ) і частоти втрат вагітності у І триместрі та порівнювали між собою.

Результати. У групі пацієнток з помірним відставанням розвитку ендометрія показник ЧНВПЕ достовірно не відрізнявся між групами ІА, ІБ та ІВ і становив відповідно 38%, 40,5% та 39,7%. Частота ранніх репродуктивних втрат становила 17,6% у жінок ІА групи, та 18,5% у жінок ІБ групи. Показник репродуктивних втрат в основній ІВ групі становив 21,7% та достовірно не відрізнявся від груп контролю та порівняння.

У групі пацієнток з вираженим відставанням розвитку ендометрія показник ЧНВПЕ у ІВ групі становив 27,7% проти 12,9% у пацієнток ІА групи ($p=0,048$) та проти 12,1% ($p=0,037$) у пацієнток ІБ групи (група порівняння).

Частота переривання вагітності у І триместрі у пацієнток груп ІА, ІБ та ІВ становила відповідно 23,1%, 50% та 50%. Виявлені відмінності не мали достовірного характеру ($p=0,414$).

Заключення. Застосування процедури ін'єкційного скретчингу аутоплазмою достовірно покращує показник ЧНВПЕ у пацієнток з вираженою затримкою розвитку ендометрія у циклах лікування методами ДРТ.

Ключові слова: безплідність, методи допоміжних репродуктивних технологій, гіпоплазія ендометрія, ін'єкційний скретчинг ендометрія аутоплазмою.

Частина пацієнток із неодноразовими невдалими спробами запліднення *in vitro* становить близько 30% від усіх пацієнток, які лікувалися із використанням даних методик. Існуючі на сьогодні літературні дані щодо комплексу механізмів, через які інтегрується материнсько-плодовий діалог, зазначають, що саме неадекватна рецептивність ендометрія відповідальна за більшу частку невдач імплантації порівняно із ембріональним чинником [2, 4, 6–9].

Поряд із досягненням певних успіхів у модифікації методів оцінювання та покращання якості ембріонів на сьогодні відсутні стандартизовані підходи щодо визначення періоду оптимальної рецептивності ендометрія для проведення перенесення ембріонів у порожнину матки. До кінця необґрунто-

ваними залишаються механізми порушення фертильності на етапі так званого імплантаційного вікна, забезпечення адекватного ступеня васкуляризації та процесів ангиогенезу, які тісно пов'язані із синхронізацією морфологічної, гормональної, цитокінової та імунологічної регуляції. Також не існує єдиної думки щодо схем гормональної корекції, тривалості її застосування та впливу на функціональний стан ендометрія та готовність до імплантації, не розроблено прогностичних критеріїв настання вагітності у пацієнок із невдалими спробами лікування методами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Саме тому актуальним залишається завдання пошуку нових методів покращання рецептивності ендометрія та розроблення комплексних підходів до медикаментозної корекції процесів регенерації та рецепції, а також індивідуалізованої підготовки організму жінки до імплантації [3, 5, 16].

Недостатній розвиток ендометрія у циклі лікування методами ДРТ може виникати внаслідок перенесених запальних захворювань органів малого таза, змін гормонального гомеостазу, лікарських маніпуляцій і операцій та пов'язаною з ними травмою базального шару ендометрія. Однією з найважливіших причин зниження репродуктивної функції є порушення міжклітинних взаємодій, склероз стромы навколо судин, зміни ангиоархітекtonіки тканин та ішемія [5, 11, 18]. В умовах постійної присутності пошкоджувального агента в тканині не відбувається завершення заключної фази запалення (регенерації), виникає порушення тканинного гомеостазу та формується цілий каскад вторинних пошкоджень. Порушення мікроциркуляції в ендометрії призводить до ішемії та гіпоксії тканин. Довготривала та часто безсимптомна ішемія та гіпоксія тканин в ендометрії призводить до виражених змін у тканинній структурі, заважаючи нормальній імплантації та плацентації, формуючи патологічну відповідь на вагітність, а також спричинює порушення проліферації та нормальної циклічної трансформації ендометрія. Як наслідок – виникають гіпопластичні процеси ендометрія як біологічна діяльність, що поєднує всі ланки нейрогормональної регуляції (генетичні та імунологічні), роль яких вивчена недостатньо [12, 17, 19]. Порушення у рецептивному апараті можуть призвести до недостатньої сприйнятливості ендометрія до екзогенного гормонального впливу та випадків гестагенорезистентності [10, 13–15].

Оптимізація і прискорення процесу регенерації тканин – одне з актуальних завдань сучасної медицини. У 80-х роках ХХ століття під час стимуляції процесів регенерації основну увагу приділяли оксигенації тканин [1, 20]. Сьогодні провідна мета досліджень процесів регенерації – ідентифікація факторів росту, розкриття механізму дії і можливостей їхнього використання для прискорення загоєння ран [1, 22–24]. Переходом від однієї епохи до іншої слугувало відкриття того факту, що вплив на макрофаги кисню взагалі і парціального тиску кисню зокрема реалізується опосередковано через фактори ангиогенезу й інші фактори росту, які сприяють загоєнню і протистоять інфікуванню.

Аутоплазма, що містить тромбоцити, нетоксична і неімунореактивна, вона прискорює природні механізми регенерації завдяки наявності у тромбоцитах факторів росту, які керують природними механізмами регенерації. Крім того, аутоплазма, що містить тромбоцити, модулює і регулює функцію таких первинних факторів росту, як тромбоцитарний (PDGF), «сімейство» трансформінового фактора росту (TGF- β) та фактор росту ендотелію судин (VEGF). Згадана вище властивість відрізняє фактори росту багаті на тромбоцити аутоплазми від рекомбінантних факторів росту, кожен з яких відповідає за окремий механізм регенерації [10].

У тромбоцитах містяться наступні фактори росту:

- IGF – інсуліноподібний;
- PDGF – тромбоцитарний;

- EGF – епідермальний;
- FGF – фібробластний;
- TGF- β – «сімейство» трансформінового фактора росту;
- PDEGF – тромбоцитарний фактор росту ендотеліальних клітин;
- VEGF або PDAF – ростовий фактор ендотелію судин;
- PLGF-1/-2 – плацентарні ростові фактори;
- тромбоспондин;
- остеоонектин – «культуральний шоковий протеїн».

Фактори росту потрапляють 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 молоді 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» прискорення регенеративних процесів. Вона сама по собі є природною для власних тканин людини, доступною у тому біохімічному співвідношенні компонентів, яке властиве даному організму [1, 21, 25, 26].

Мета дослідження: визначення впливу на клінічні наслідки технології ін'єкційного скретчингу ендометрія аутоплазмою у пацієнок з трубно-перитонеальною безплідністю та різними ступенями (помірним та вираженим) відставання розвитку ендометрія у повторних спробах лікування методами ДРТ (за протоколом КСЯ+ЕТ).

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 включили 105 жінок із невдалими спробами лікування методами ДРТ трубно-перитонеального фактора безплідності за бюджетний кошт за абсолютними показаннями, з різними ступенями відставання розвитку ендометрія. З них у 58 випадках було виявлено помірне відставання розвитку ендометрія та у 47 випадках – виражене відставання розвитку ендометрія. На підставі даних анамнезу та після проведення загальноклінічного обстеження, ехографії, цитологічного дослідження мікробіоптату з порожнини матки, гістерорезектоскопії з роздільним діагностичним вишкрібанням каналу шийки матки і порожнини матки та гістологічним дослідженням отриманого матеріалу 105 пацієнткам було запропоновано лікування методами ДРТ за стандартним протоколом із застосуванням під час контрольованої стимуляції суперовуляції препаратів естрогенів та розробленої методики ін'єкційного скретчингу для корекції різних ступенів відставання розвитку ендометрія.

Клінічні результати пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із відставанням розвитку ендометрія (помірним та вираженим), що проходили лікування за стандартним протоколом (КСЯ+ЕТ) із застосуванням процедури ін'єкційного скретчингу ендометрія на 7-й день циклу стимуляції (ЦС), оцінювали за показниками частоти настання вагітності на перенесення ембріонів (ЧНВПЕ) і частоти втрат вагітності у I триместрі та порівнювали з показниками ретроспективного аналізу (результатами пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із відставанням розвитку ендометрія (помірним та вираженим), яким призначили та не призначили препаратів естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції). Слід

Ехографічні критерії оцінювання ендометрія у проліферативну фазу менструального циклу

Ехографічний висновок	Термін визначення товщини ендометрія	
	8-й день менструального циклу	Завершення проліферативної фази
	(7-й день застосування гонадотропінів у програмі стандартного циклу лікування методами ДРТ)	(день уведення 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

зазначити, що у протоколах (КСЯ+ЕТ), де використовували процедуру ін'єкційного скретчингу ендометрія, обов'язковим було призначення препаратів естрогенів.

Пацієнтки, що проходили лікування за стандартним протоколом (КСЯ+ЕТ), були розподілені на:

ІА групу (група контролю) – 45 пацієнток з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із *помірним* відставанням розвитку ендометрія, що отримували препарати естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції (показники ретроспективного аналізу),

ІБ групу (група порівняння) – 67 пацієнток з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із *помірним* відставанням розвитку ендометрія, що не отримували препаратів естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції (показники ретроспективного аналізу),

ІВ групу (основна група) – 58 пацієнток з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із *помірним* відставанням розвитку ендометрія, яким під час КСЯ+ЕТ було призначено препарати естрогенів та застосовано процедури ін'єкційного скретчингу ендометрія на 7-у добу ЦС.

ІА групу (група контролю) – 31 пацієнтка з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із *вираженим* відставанням розвитку ендометрія, що отримували препарати естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції (показники ретроспективного аналізу),

ІБ групу (група порівняння) – 33 пацієнтки з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із *вираженим* відставанням розвитку ендометрія, що не отримували препаратів естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції (показники ретроспективного аналізу),

ІВ групу (основна група) – 47 пацієнток з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із *вираженим* відставанням розвитку ендометрія, яким під час КСЯ+ЕТ було призначено препарати естрогенів та застосовано процедури ін'єкційного скретчингу ендометрія на 7-у добу ЦС.

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 II–III 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.

Початкове клінічне комплексне обстеження усіх пацієнток, які були відібрані для дослідження, проводили відповідно до алгоритмів обстеження хворих з безплідністю (Наказ

МОЗ України № 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 МОЗ України № 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 до вагітності та пологів. У жінок, що проходили в минулому лікування з приводу гінекологічних захворювань та/або безплідності, уточнювали характер наданої допомоги.

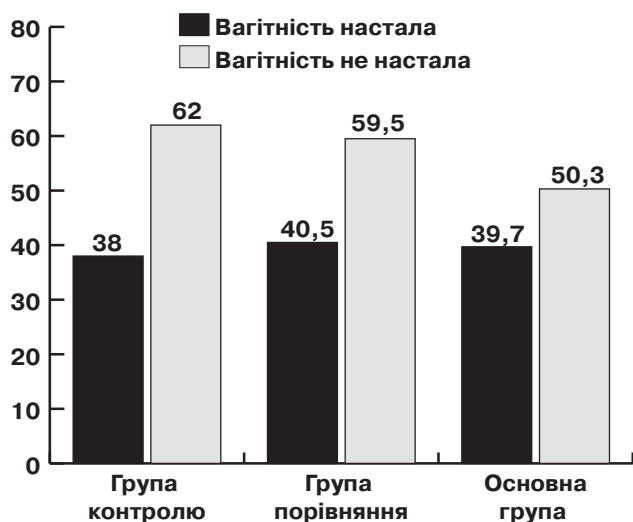
Усім пацієнткам проводили трансвагінальне УЗ-обстеження на 7-й, 14-й день менструального циклу за допомогою ультразвукового сканера «TOSHIBA APLIO MX» (Японія) з функцією об'ємного зображення і спрямованого доплеру трансабдомінальним і трансвагінальним конвексними датчиками з частотою 4,0–7,0 МГц і 5,6–8,0 МГц. Залежно від отриманих результатів оцінювання ендометрія пацієнток розподілили на три групи: норма, помірне відставання розвитку та виражене відставання розвитку ендометрія (таблиця).

Стимуляцію яєчників у контрольованих циклах лікування методами ДРТ виконували або з використанням довгого протоколу down-регуляції з призначенням агоніста ГнРГ (у 75% циклів 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, які регламентують рішення цього питання з урахуванням наявності/відсутності у пацієнтки ризиків гіпер- або гіпоергічної реакції яєчників. Тобто підвищену вірогідність розвитку у неї раннього синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) або бідної відповіді. Контроль за індукованим фолікулогенезом проводили за допомогою УЗД, на підставі результатів 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. У разі досягнення лідируючим фолікулом діаметра 18–20 мм вводили 5–10 тис. МО тригера овуляції людського хоріонічного гонадотропіну (ЛХГ) і через 34–36 год виконували трансвагінальну аспірацію ооцитів всіх фолікулів діаметром більше 15 мм.

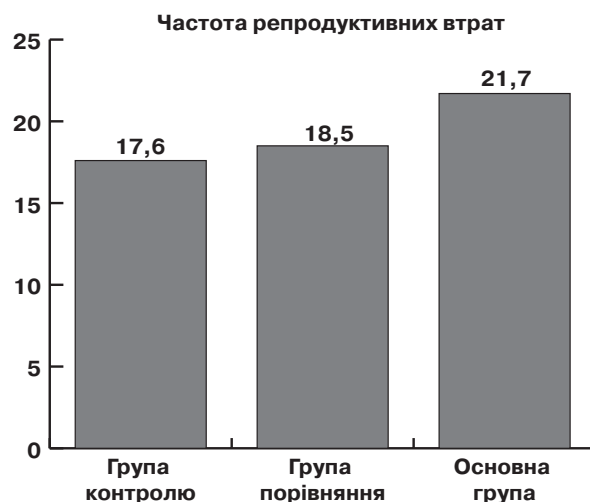
Виділення ооцитів, їхню інсемінацію, культивування та перенесення ембріонів, а також підтримання лютеїнової фази препаратами прогестерону у посттрансферний період виконували відповідно до існуючих стандартних рекомендацій [15].

Отримання аутоплазми включає виділення і концентрацію тромбоцитів. З цією метою використовують систе-

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ



Мал. 1. Частота настання вагітностей на перенесення ембріонів (ЧНВПЕ) у програмі лікування методами ДРТ (КСЯ+ЕТ) у пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із помірним відставанням розвитку ендометрія, %



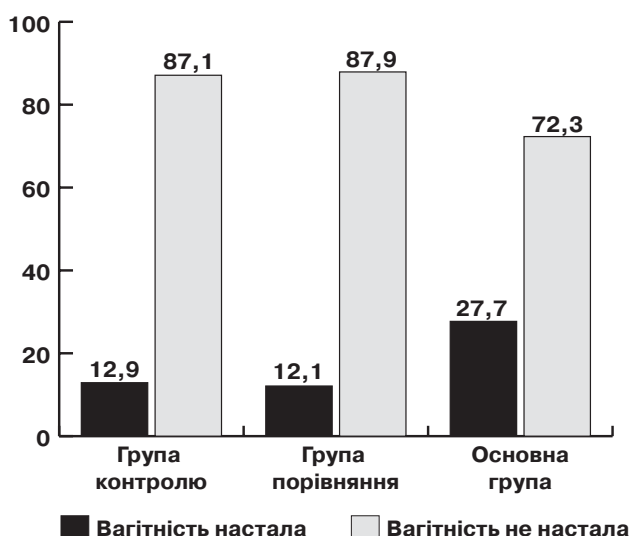
Мал. 2. Частота переривання вагітності у I триместрі у програмі лікування методами ДРТ (КСЯ+ЕТ) у пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із помірним відставанням розвитку ендометрія, %

му для концентрування тромбоцитів SMART Prep2. Шляхом двоетапного центрифугування з 40 мл цільної периферійної крові пацієнтки видаляються спочатку еритроцити як найважчі формені елементи і лейкоцити (тромбоцити при цьому залишаються у надосаді), а потім, під час другої процедури центрифугування, концентруються тромбоцити. При цьому найбільш важкі лейкоцити і еритроцити осідають на дно пробірки, а «бідна» плазма частково сорбується спеціальним фільтром. У решті плазми концентрація тромбоцитів підвищується у 3–5 разів. З отриманого розчину за допомогою шприца забирали аутоплазму в обсязі 3–3,5 мл з кожної пробірки і використовували у методиці ін'єкційного скретчингу. Збагачену тромбоцитами плазму готували ex tempore безпосередньо перед оперативним втручанням.

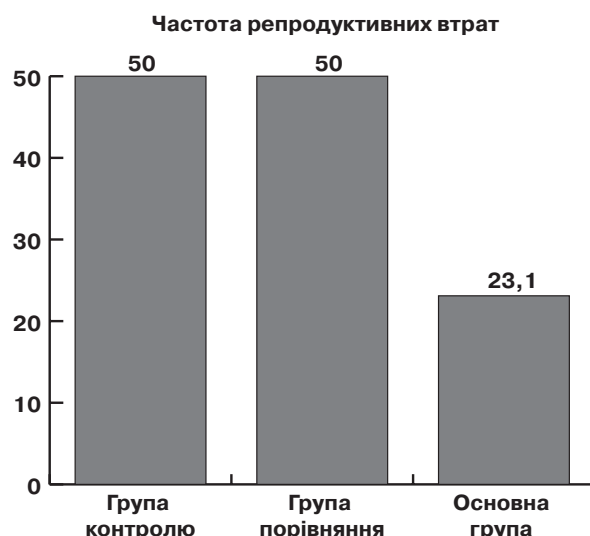
Під час проведення даної процедури в операційний канал гістероскопу заводили голку з потрібною заточкою кінчика типу «олівець» діаметром 0,53 мм. Голкою зі зрізом Квінке проводили мікроін'єкції плазми, збагаченої тромбоцитами, та скретчинг базального шару ендометрія від внутрішнього зів'язу до дна матки, вздовж всіх стінок порожнини матки і далі в дні матки від одного вічка маткової труби до іншого.

Під час аналізу зібраного фактичного матеріалу при визначенні показника ЧНВПЕ враховували тільки клінічно підтвержену вагітність (виявлення за допомогою УЗД плідного яйця на 28-у добу після ПЕ). Відповідно показник частоти ранніх (у I триместрі) репродуктивних втрат розраховували виключно від числа зареєстрованих клінічних вагітностей.

Одержані результати обробляли із застосуванням пакета програм Statistica 6.0 та Біостат і методів аналітичної статис-



Мал. 3. Частота настання вагітностей на перенесення ембріонів (ЧНВПЕ) у програмі лікування методами ДРТ (КСЯ+ЕТ) у пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із вираженим відставанням розвитку ендометрія, %



Мал. 4. Частота переривання вагітності у I триместрі у програмі лікування методами ДРТ (КСЯ+ЕТ) у пацієнок з трубно-перитонеальним фактором безплідності, поєднаним із вираженим відставанням розвитку ендометрія, %

тики. 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 поєднання ознак, порівняння частот подій; кореляційний аналіз – для вивчення статистичної залежності між показниками.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У випадках трубно-перитонеального фактора безплідності, поєданого із помірним відставанням розвитку ендометрія, застосування ін'єкційного скретчингу аутоплазмой у групі ІВ забезпечило ЧНВПЕ на рівні 39,7%, що достовірно не відрізняється від групи ІА (група контролю) – 38% ($p=0,957$) та групи ІБ – 40,5% ($p=0,847$) (мал. 1).

У групах контролю та порівняння хворих з помірним відставанням розвитку ендометрія частота ранніх репродуктивних втрат була практично однаковою – 17,6% (3 з 17) у жінок групи ІА і 18,5% (5 з 27) – у жінок групи ІБ (мал. 2). Показники репродуктивних втрат в основній групі ІВ, де застосовували процедуру ін'єкційного скретчингу аутоплазмой, становили 21,7% (5 з 23), що достовірно не відрізнялося від груп контролю та порівняння.

Як засвідчили отримані результати, у випадках трубно-перитонеального фактора безплідності, поєданого із вираженим відставанням розвитку ендометрія (мал. 3), показники ЧНВПЕ виявилися достовірно кращими в основній групі (ін'єкційний скретчинг) – 27,7% проти 12,9% ($p=0,048$) у пацієнок ІА групи (група контролю) та проти 12,1% ($p=0,037$) у пацієнок ІБ групи, які не отримували

Оптимизация лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием посредством применения процедуры инъекционного скретчинга аутоплазмой Л.В. Сусликова, А.В. Сербенюк

В статье представлены результаты исследования, целью которого было выяснить влияние технологии инъекционного скретчинга эндометрия аутоплазмой на клинические результаты лечения трубно-перитонеального бесплодия методами ВРТ (по стандартному протоколу) у пациенток с различной степенью отставания развития эндометрия и неудачными попытками лечения методами ВРТ в анамнезе.

Цель исследования: определение влияния на клинические последствия технологии инъекционного скретчинга эндометрия аутоплазмой у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и различной степенью (умеренной и выраженной) отставания развития эндометрия в повторных попытках лечения методами ВРТ по протоколу контролируемой стимуляции яичников (КСЯ) + эмбриотрансфер (ЭТ).

Материалы и методы. В проспективное исследование вошли 105 женщин с предыдущими неудачными попытками лечения методами ВРТ трубно-перитонеального фактора бесплодия. Из них в 58 случаях наблюдалось умеренное отставание развития эндометрия и в 47 случаях – выраженное отставание развития эндометрия. Всем пациенткам было предложено лечение с применением эстрогенов и методики инъекционного скретчинга аутоплазмой в цикле во время КСЯ. В ретроспективную группу вошли 112 пациенток с умеренной гипоплазией и 64 пациентки с выраженной гипоплазией эндометрия.

Пациентки, проходившие лечение трубно-перитонеального бесплодия в сочетании с умеренным отставанием развития эндометрия по протоколу КСЯ + ЭТ, были распределены на: ІА группу (группа сравнения) – 45 пациенток, получавших эстрогены с 7-го дня КСЯ (показатели ретроспективного анализа); ІБ группу (группа контроля) – 67 пациенток, не получавших эстрогены с 7-го дня

препаратів естрогенів з 7-ї доби контрольованої стимуляції суперовуляції.

Частота переривання вагітності у І триместрі у пацієнок ІВ групи (основна група) була помітно нижча, ніж у пацієнок груп контролю та порівняння, – 23,1% проти 50%, як у ІА групі, так і ІБ групі (мал. 4). Виявлені відмінності хоча й не мали достовірного характеру ($p=0,414$), проте свідчили про певну тенденцію до зменшення ранніх репродуктивних втрат у разі застосування ін'єкційного скретчингу. Відсутність статистичної значущості під час зіставлення аналізованих показників частоти ранніх репродуктивних втрат можна пояснити дуже невеликою кількістю випадків спостережень, що, у свою чергу, було зумовлено досить незначною поширеністю вираженої гіпоплазії ендометрія і великою рідкістю настання вагітності у жінок з даним порушенням.

Представлені на мал. 3 і 4 результати свідчать про те, що у випадку вираженого відставання розвитку ендометрія процедура ін'єкційного скретчингу аутоплазмой (у поєднанні з додатковою естрогеною підтримкою) достовірно покращує показник ЧНВПЕ та потенційно може зменшувати ризик переривання вагітності у І триместрі.

ВИСНОВКИ

Виконання ін'єкційного скретчингу у пацієнок з *вираженим* відставанням розвитку ендометрія забезпечило достовірно поліпшення клінічних результатів, хоча вони продовжували помітно поступатися результатам, які спостерігаються під час лікування жінок з нормальним розвитком ендометрія. Виконання ін'єкційного скретчингу у пацієнок з *помірним* відставанням розвитку ендометрія достовірно не впливало на показники клінічної ефективності КСЯ+ЕТ.

КСЯ (показатели ретроспективного анализа); ІВ группу (основная группа) – 58 пациенток, которым во время КСЯ были назначены эстрогены и процедура инъекционного скретчинга эндометрия на 7-й день цикла стимуляции (ЦС).

Пациентки, проходившие лечение трубно-перитонеального бесплодия в сочетании с выраженным отставанием развития эндометрия по протоколу КСЯ + ЭТ, были распределены на: ІА группу (группа сравнения) – 31 пациентка, получавшая эстрогены с 7-го дня КСЯ (показатели ретроспективного анализа); ІБ группу (группа контроля) – 33 пациентки, не получавших эстрогены с 7-го дня КСЯ (показатели ретроспективного анализа); ІВ группу (основная группа) – 47 пациенток, которым во время КСЯ были назначены эстрогены и процедура инъекционного скретчинга эндометрия аутоплазмой на 7-й день ЦС.

Клинические результаты оценивали по показателям частоты наступления беременностей на перенос эмбрионов (ЧНБПЭ) и частоты потерь беременности в I триместре и сравнивали между собой.

Результаты. В группе пациенток с умеренным отставанием развития эндометрия показатель ЧНБПЭ достоверно не отличался между группами ІА, ІБ и ІВ и составил соответственно 38%, 40,5% и 39,7%. Частота ранних репродуктивных потерь составила 17,6% у женщин ІА группы, и 18,5% у женщин ІБ группы. Показатель репродуктивных потерь в основной ІВ группе составил 21,7% и достоверно не отличался от групп контроля и сравнения.

В группе пациенток с выраженным отставанием развития эндометрия показатель ЧНБПЭ во ІВ группе составил 27,7% против 12,9% у пациенток ІА группы ($p=0,048$) и против 12,1% ($p=0,037$) у пациенток ІБ группы (группа сравнения).

Частота прерывания беременности в I триместре у пациенток групп ІА, ІБ и ІВ составила соответственно 23,1%, 50% и 50%. Выявленные различия не имели достоверного характера ($p=0,414$).

Заключение. Применение процедуры инъекционного скретчинга аутоплазмой достоверно улучшает показатель ЧНБПЭ у пациенток с выраженной задержкой развития эндометрия в циклах лечения методами ВРТ.

Ключевые слова: бесплодие, методы вспомогательных репродуктивных технологий, гипоплазия эндометрия, инъекционный скретчинг аутоплазмой.

Optimization of treatment by ART methods in patients with tubal-peritoneal infertility by application of the injection scratching procedure
L.V. Suslikova, A.V. Serbenyuk

The article presents the results of a study whose aim was to elucidate the effect of autologous injection of endometrial autotransplantation on clinical outcomes of tubal peritoneal infertility by ART (according to the standard protocol) in patients with varying degrees of lag in the development of the endometrium and unsuccessful attempts at treatment with ART in the anamnesis.

The objective: was to determine the impact on the clinical consequences of the endometrial injection technique on the autoplasm in patients with tubal peritoneal infertility and the varying degree of (moderate and severe) lag in the development of the endometrium in repeated attempts to treat ART by the protocol of controlled ovarian stimulation (ETS) + embryo transfer (ET).

Materials and methods. In a prospective study included 105 cases of previous unsuccessful attempts to treat ART by the tubal peritoneal factor of infertility. Of these, 58 patients experienced a moderate lag in the development of the endometrium and in 47 cases a marked lag in the development of the endometrium. 105 patients were offered treatment with the use of estrogens and the technique of injection scratching with autoplasm in the cycle during CSC. The retrospective group included 112 patients with moderate hypoplasia and 64 patients with severe endometrial hypoplasia.

Patients treated with tubal peritoneal infertility in combination with a moderate lag in the development of the endometrium under the CAS + ET protocol were allocated to: IA group (comparison group) – 45 patients receiving estrogens from the 7th day of CSC (retrospective analysis indices); IB group (control group) - 67 patients who did not receive estrogens from the 7th day of CAS (retrospective analysis indicators); IV group (main group) – 58 patients who were prescribed estrogen and an injection procedure for endometrial stitching on the 7th day of the stimulation cycle (CI) during CSC.

Patients treated with tubal peritoneal infertility, in combination with a marked lag in the development of the endometrium according to the CAS + ET protocol, were allocated to: the IIA group (comparison group) - 31 patients who received estrogens from the 7th day of CSC (retrospective analysis); IIB group (control group) - 33 patients who did not receive estrogens from the 7th day of CSC (retrospective analysis indicators); IIB group (main group) - 47 patients who were prescribed estrogens and an injection procedure for endometrial scratching with autoplasm during the CSC at the 7th day of the CA.

Clinical results were evaluated according to the frequency of pregnancy on embryo transfer (CHNBPE) and the frequency of pregnancy loss in the first trimester and compared with each other.

Results. In the group of patients with a moderate lag in the development of the endometrium, the CHNBPE index did not differ significantly between the IA, IB and IB groups and was 38%, 40.5% and 39.7%, respectively. The frequency of early reproductive losses was 17.6% for women in the IA group, and 18.5% for women of the IB group. The index of reproductive losses in the main IV group was 21.7% and did not differ significantly from the control and comparison groups.

In the group of patients with a marked lag in the development of the endometrium, the CHNBPE index in the IIB group was 27.7% compared to 12.9% in the IIA group ($p = 0.048$) and 12.1% ($p = 0.037$) in the IIB group (comparison group).

The frequency of abortion in the I trimester in patients of groups IIA, IIB and IIB was 23.1%, 50% and 50%, respectively. The differences were not significant ($p = 0.414$).

Conclusion. The application of the autoplasmic injection scratching procedure significantly improves the rate of CHNBPE in patients with a pronounced delay in the development of the endometrium in the ART treatment cycles. Key words: infertility, methods of assisted reproductive technology, hypoplasia of the endometrium, injection scratching of endometrium.

Key words: infertility, methods of assisted reproductive technology, hypoplasia of the endometrium, injection scratching of endometrium.

Сведения об авторах

Сусликова Лидия Викторовна – Украинский государственный институт репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л.Шурика, Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шурика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16. E-mail: udirnmapo@gmail.com

Сербенюк Анастасия Валерьевна – Клиника репродуктивных технологий УГИР Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шурика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16. E-mail: udirnmapo@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автостимуляция регенеративных процессов в челюстно-лицевой хирургии и косметологии /Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., Рычкова И.Н. [и др.] // Сборник тезисов X Международного симпозиума по эстетической медицине. – Москва, 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, Гайдуков СН, Пальченко НА. Современный взгляд на проблему рецептивности 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. Шурика МОЗ України; 2017. – 20 с.
5. Гайворонская СИ, Грищенко НГ, Парашук ВЮ. 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 НГ. 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 ФВ, Камінський ВВ, редактори. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя: навчальний посібник для лікарів-слухачів закл. (ф-тів) післядиплом. освіти. Київ; 2011. 320 с.
9. Донської ВВ. Імунні фактори у репродукції. Прогнозування успішності репродуктивного процесу. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2014;(4):53-9.
10. Зарудий Р.Ф., Ахмеров Р.Р. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы для лечения фотодерматоза//Электронный журнал «Регенеративная хирургия».
11. Камінський ВВ, Прядко НГ. Медико-соціальні та законодавчі аспекти медикаментозного абортів в Україні. Репродуктивна ендокринологія. 2014;(3):30-5.
12. Камінський ВВ, Сергедій ЛІ. 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 ЛГ. Стан впровадження допоміжних репродуктивних технологій в Україні. Слово о здоровье. 2017 квт.;(2):12-6.
14. Онищук ОД. Діагностична гістероскопія після невдалих попередніх спроб запліднення in vitro. Здоров'я жінки. 2009;(3):213-4.
15. Рецептивність ендометрія у пацієнток с бесплодієм / В. К. Чайка, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко [и др.] – Донецк : Издательство Ноулидж, Донецкое отделение, 2011. – 243 с. : ил. – Библиогр.: с. 221-243.
16. Рудакова ЕБ, Давыдов ПВ, Давыдов ВВ. 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 / С. 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. – 0088.

21. Wynn R.M. Ultrastructural development of the human decidua // Biology

of the Uterus. //Ed. R.M.Wynn. - New York. – 1977. – P.341 - 376.

22. Xu CK, Tang SB. 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 SL. 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 Madafeiton MA Bodombossou-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 30.05.2018

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 summary», «Weekly summary», «Quarterly summary», «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.

Оптимізація тактики ведення вагітності та ранніх передчасних пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій

А.С. Мандрикова

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

Мета дослідження: зниження частоти перинатальних ускладнень у жінок з ранніми передчасними пологами після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Проаналізовано перебіг 130 одноплідних вагітностей у жінок з відновленою фертильністю після використання лікувальних програм ДРТ, які закінчилися ранніми передчасними пологами (РПП). Проведено дослідження субпопуляційного складу лімфоцитів та вмісту активаційних маркерів лімфоцитів периферійної крові за допомогою методу чотирьохспектральної кольорової лазерної проточної цитометрії та набору моноклональних антитіл. Методом твердофазного імуоферментного аналізу визначено концентрацію цитокінів IFN- γ , IL-4, IL-17A, IL-17F, IL-21 та IL-22 у сироватці крові вагітних. Матеріалом для вивчення та аналізу морфофункціонального стану фетоплацентарного комплексу були результати патоморфологічного дослідження послідів усіх випадків РПП. За результатами даних досліджень встановлено частоту, структуру і провідні причини РПП після застосування ДРТ, оптимізовано тактику ведення індукованої вагітності високого акушерського ризику, сформульовано практичні рекомендації для впровадження у практичну медицину України.

Результати. Для впровадження у практичну медицину України з метою зниження частоти перинатальних ускладнень та ефективного надання акушерсько-гінекологічної допомоги рекомендуємо включити у клінічний протокол ведення вагітності високого акушерського ризику у жінок після програм ДРТ наступні положення:

1. Для прогнозування ризику РПП у жінок після застосування ДРТ в діагностичний алгоритм необхідно додатково включати визначення основних показників цитокінового профілю сироватки крові:

- прозапальних сироваткових цитокінів IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-18;
- протизапального регуляторного цитокіну IL-10;
- кількісних показників NK-клітин з фенотипом CD3⁺CD16⁺CD56⁺, лімфоцитів CD94⁺ і трансферину CD71 периферійної крові.

2. Використання медикаментозної корекції:
– мікронізований прогестерон (200 мг/добу).

3. У терміни гестації 28–33 тиж у разі передчасного розриву плодових оболонок оптимальною та ефективною є очікувальна тактика ведення вагітності тривалістю 5 днів з подальшим розродженням жінок через природні пологові шляхи, що надає змогу досягнути максимально імовірного ступеня зрілості легень плода за мінімального ризику висхідного інфікування у новонароджених.

Заключення. Ефективність удосконаленого нами алгоритму полягає у суттєвому зниженні у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій частоти ранніх передчасних пологів (у 2,8 разу), плацентарної дисфункції (у 2,3 разу), передчасного розриву плодових оболонок

(у 2,1 разу), дистресу плода (у 3,6 разу), абдомінального розродження (у 2,9 разу) та реалізації інтраамніонального інфікування (у 2,6 разу; $p < 0,05$). Сумарна захворюваність новонароджених у ранній неонатальний період знизилася у 2,4 разу, а перинатальні втрати були відсутні.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, ранні передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок, маркери активації лімфоцитів, цитокіни.

Несприятливі динамічні зміни демографічних показників ставлять проблему збереження репродуктивного здоров'я населення у ряд найважливіших та пріоритетних напрямів сучасної медицини. В Україні кожна п'ята подружня пара потребує медичної допомоги з приводу безплідності. Серед провідних причин негативної тенденції виділяють наступні: вплив стресових факторів, які суттєво знижують оваріальний резерв, ранній початок статевого життя з частотою зміною статевих партнерів, високий відсоток екстрагенітальної патології та нераціональне використання контрацепції. Упровадження у повсякденну лікарську практику сучасних методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) відкрило нові можливості для вирішення однієї з найбільш актуальних проблем акушерства – лікування безплідності у шлюбні з низьким репродуктивним потенціалом.

Вагітність, яка настала внаслідок застосування ДРТ, належить до категорії високого ризику і відрізняється долею акушерських ускладнень та значною частотою ранніх передчасних пологів, а самі методи ДРТ називають «методами відчаю». За останнє десятиріччя, незважаючи на значний прогрес і досягнення у галузях репродуктивної медицини та перинатології, не вдається знизити частоту ранніх передчасних пологів (РПП) після програм ДРТ. Питома вага недоношування індукованої вагітності у структурі акушерської патології залишається стабільною, коливаючись від 7,8 до 11%.

Однією з основних причин РПП у жінок після застосування ДРТ є передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), який ускладнює перебіг гестаційного процесу у 36% випадків від загальної кількості ПП у термінах 28–33 тиж серед даного контингенту вагітних. Комплекс акушерських проблем, пов'язаний з недоношуванням вагітності після застосування ДРТ у жінок з відновленою фертильністю, потребує удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів з метою профілактики РПП і асоційованих з ними перинатальних ускладнень.

Обґрунтуванням актуальності обраного наукового напрямку є відсутність єдиних стандартів ведення вагітності високого акушерського ризику у жінок після програм ДРТ, що пояснює дискусійність даного аспекту у практичній медицині України та антенатальній охороні плода.

Мета дослідження: зниження частоти перинатальних ускладнень у жінок з РПП після застосування ДРТ на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Клінічна база – Київський міський пологовий будинок № 1.

Проаналізовано перебіг 130 одноплідних вагітностей у жінок з відновленою фертильністю після використання лікувальних програм ДРТ, які закінчилися РПП. Учасниць дослідження було розподілено на дві групи залежно від обраної тактики ведення вагітності та пологів. Основним правилом для вибору тактики ведення вагітності та пологів у жінок досліджуваних груп було об'єктивне оцінювання ступенів перинатального і акушерського ризику.

До I групи увійшли 50 вагітних з ПРПО після відновлення фертильності методами ДРТ. Для цих пацієнток було обрано вдосконалений нами алгоритм і очікувальну тактику, яка передбачає пролонгування вагітності протягом 5 діб (проведення антибіотикотерапії, профілактики РДС плода, токолітичної терапії) з наступним розродженням *per vias naturales*. У разі виникнення ургентних показань з боку вагітної чи плода жінки були розроджені шляхом ургентного кесарева розтину.

До II групи увійшли 30 вагітних з ПРПО після відновлення фертильності методами ДРТ, яким було проведено загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи.

У групу контролю були включені 50 вагітних з РПП після відновлення фертильності методами ДРТ з непорушеною цілісністю плодових оболонок. Пологи велись *per vias naturales* згідно з клінічними протоколами.

Антенатальна діагностика стану плода включала ультразвукову фетометрію, плацентометрію, оцінювання індексу амніотичної рідини, біофізичного профілю плода, стану матково-плацентарного кровотоку, доплерографічне вимірювання кривих швидкостей кровотоку в артерії пуповини, аорті плода і середній мозковій артерії.

Незалежно від обраної тактики ведення вагітності та пологів, жінкам із загрозою РПП і ранньою пологовою діяльністю, що розпочалася, під час госпіталізації в акушерський стаціонар проводили токолітичну терапію за відсутності протипоказань. Як препарати вибору були застосовані β_2 -адреноміметики у режимі масивного чи підтримувального токолізу залежно від акушерської ситуації. Для зниження ступеня вираженості побічних ефектів β_2 -адреноміметиків використовували селективні блокатори кальцієвих каналів. Магнію сульфат з метою токолітичної терапії не використовували. Науково доведено, що магнію сульфат не має вираженої токолітичної активності і не попереджує РПП, а майже у три рази підвищує постнатальну смертність. Профілактику респіраторного дистрес-синдрому плода здійснювали внутрішньом'язовим введенням синтетичних глюкокортикоїдів – 6 мг кожні 12 год чотириразово (на курс 24 мг) за стандартною схемою. Повторні курси профілактики не проводили.

У разі неефективного токолізу, який проводили за наведеною вище схемою, та спонтанного розвитку пологової діяльності пологи вели консервативно, дотримуючись загальноприйнятих принципів ведення передчасних пологів згідно з клінічними протоколами МОЗ України № 628, 782 «Передчасні пологи» та «Передчасний розрив плодових оболонок». З метою профілактики і корекції дискоординованої пологової діяльності, а також для зниження пологового травматизму матері та плода, проводили знеболювання пологів шляхом використання епідуральної анестезії (ЕДА).

Для вивчення особливостей цитокинового профілю та аналізу його ролі у предикції РПП було проведено дослідження субпопуляційного складу лімфоцитів і вмісту лімфоцитарних маркерів активації у периферійній крові за допомогою метода чотирьох-спектральної кольорової лазерної проточної цитометрії та набору моноклональних антитіл. Методом твердофазного імуноферментного аналізу визначали концентрацію цитокинів IFN- γ , IL-4, IL-17A, IL-17F, IL-21 та IL-22 у сироватці крові вагітних. Основа аналізу базується на взаємодії сироваткових цитокінів із специ-

фічним до них моноклональним антитілом, яке імібілізоване на твердій фазі. Розрахунок концентрації цитокину у досліджуваних зразках здійснюється за допомогою калібрувальної кривої з вимірюванням оптичної щільності забарвленого розчину. Антитіла визначали за допомогою метода імуноферментного аналізу для виявлення антитіл класів IgG, IgA та IgM у комплексі з рекомбінантним β_2 -глокопротеїном людини.

Матеріалом для вивчення та аналізу морфофункціонального стану фетоплацентарного комплексу були результати патоморфологічного дослідження усіх випадків РПП. Проводили макроскопічне, мікроскопічне та загальне гістологічне дослідження послідів. Органометричні показники оцінювали за результатами вимірювання маси плаценти, її розмірів, товщини, розраховували плацентарно-плодовий коефіцієнт.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати даних досліджень свідчать, що основними факторами ризику ініціації ранньої передчасної пологової діяльності в обстежуваного контингенту жінок ($p < 0,05$) є:

- передчасний розрив плодових оболонок (36%),
- імунологічні порушення цитокинового балансу (68,4%),
- запальні захворювання сечостатевої системи (51,8%),
- поєднана екстрагенітальна патологія (73,9%).

Морфофункціональні особливості стану фетоплацентарного комплексу у жінок після застосування ДРТ характеризуються:

- високою частотою диспластичних процесів із проявами альтерації (57%),
- дисоційованим дозріванням ворсин вільозного дерева (33,8%),
- склерозом строми ворсин (11,2%),
- дисциркуляторними порушеннями (15,9%),
- достовірним зниженням площі експресії ендотеліальних маркерів CD34 ($p < 0,05$) та NOS-3 ($p < 0,001$).

Це свідчить про порушення васкуляризації ворсинчастого хоріона зі зниженням функціональної активності плаценти на тлі передчасного розриву плодових оболонок.

Провідні особливості цитокинового профілю сироватки крові жінок після програм ДРТ характеризуються повною переорієнтацією вектора направленості імунологічної толерантності у бік гіперреактивної запальної відповіді Th1-типу з подальшою ініціацією аутоагресії материнської імунної системи щодо плода, підвищенням вмісту прозапальних сироваткових цитокинів, пригніченням синтезу протизапального регуляторного цитокину IL-10, відсутністю моделювальної перебудови імунної системи та зривом фетопротективного механізму.

Перинатальні наслідки РПП у жінок після застосування ДРТ характеризуються достовірно високою частотою:

- респіраторного дистрес-синдрому новонароджених (37%),
- гіпербілірубінемії (52,4%),
- розладів метаболічних функцій (37,9%),
- реалізації внутрішньоутробного інфікування (55,4%),
- постгіпоксичної енцефалопатії (34,1%).

Усе це зумовлює високу частоту перинатальних втрат – 31,7%.

Для впровадження у практичну медицину України з метою зниження частоти перинатальних ускладнень та ефективного надання акушерсько-гінекологічної допомоги рекомендуємо включити у клінічний протокол ведення вагітності високого акушерського ризику у жінок після програм ДРТ наступні положення:

1. Для прогнозування ризику РПП у жінок після застосування ДРТ у діагностичний алгоритм необхідно додатково включати визначення основних показників цитокинового профілю сироватки крові:

- прозапальних сироваткових цитокинів IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-18;

– протизапального регуляторного цитокину IL-10;
– кількісних показників NK-клітин з фенотипом CD3⁺CD16⁺CD56⁺, лімфоцитів CD94⁺ і трансферину CD71 периферійної крові.

2. Використання медикаментозної корекції:

– мікронізований прогестерон (200 мг/добу).

3. У терміні гестації 28–33 тиж у разі передчасного розриву плодових оболонок оптимальною та ефективною є очікувальна тактика ведення вагітності тривалістю 5 діб з подальшим розродженням жінок через природні родові шляхи, що надає змогу досягнути максимально імовірного ступеня зрілості легень плода за мінімального ризику висхідного інфікування у новонароджених.

Оптимизация тактики ведения беременности и ранних преждевременных родов у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий

A.S. Мандрикова

Цель исследования: снижение частоты перинатальных осложнений у женщин с ранними преждевременными родами после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на основании усовершенствования и внедрения алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Проанализировано течение 130 одноплодных беременностей у женщин с восстановленной фертильностью после использования лечебных программ ВРТ, которые закончились ранними преждевременными родами (РПП). Проведено исследование субпопуляционного состава лимфоцитов и содержания активационных маркеров лимфоцитов периферической крови с помощью метода четырехспектральной цветной лазерной проточной цитометрии и набора моноклональных антител. Методом твердофазного иммуноферментного анализа определены концентрации цитокинов INF- γ , IL-4, IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22 в сыворотке крови беременных. Материалом для изучения и анализа морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса были результаты патоморфологического исследования последов всех случаев РПП. По результатам данных исследований установлено частоту, структуру и ведущие причины РПП после программ ВРТ, оптимизировано тактику ведения индуцированной беременности высокого акушерского риска, сформулированы практические рекомендации для внедрения в практическую медицину Украины.

Результаты. Для внедрения в практическую медицину Украины с целью снижения частоты перинатальных осложнений и эффективного оказания акушерско-гинекологической помощи рекомендуем включить в клинический протокол ведения беременности высокого акушерского риска у женщин после программ ВРТ следующие положения:

1. Для прогнозирования риска РПП у женщин после применения ВРТ в диагностический алгоритм необходимо дополнительно включать определение основных показателей цитокинового профиля сыворотки крови:
– провоспалительных сывороточных цитокинов IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-18;

– противовоспалительного регуляторного цитокина IL-10,

– количественных показателей NK-клеток с фенотипом CD3⁺CD16⁺CD56⁺, лимфоцитов CD94⁺ и трансферина CD71 периферической крови.

2. Использование медикаментозной коррекции:

– микронизированный прогестерон (200 мг/сут).

3. В сроке гестации 28–33 нед при преждевременном разрыве плодных оболочек оптимальной и эффективной является выжидательная тактика ведения беременности продолжительностью 5 сут с последующим родоразрешением женщин через естественные родовые пути, что дает возможность достичь максимально возможной степени зрелости легких плода при минимальном риске восходящего инфицирования у новорожденных.

Заключение. Эффективность усовершенствованного нами алгоритма заключается в существенном снижении у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий частоты ранних преждевременных родов (в 2,8 раза), плацентарной дисфункции (в 2,3 раза), преждевременного разрыва плодных оболочек (в 2,1 раза), респираторного дистресс-синдрома плода (в 3,6 раза), абдоминального родоразрешения (в 2,9 раза) и реализации интраамниального инфицирования (в 2,6 раза; $p < 0,05$). Суммарная заболеваемость новорожденных в ранний неонатальный период снизилась в 2,4 раза, а перинатальные потери отсутствовали.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, ранние преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, маркеры активации лимфоцитов, цитокины.

ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження свідчать, що ефективність удосконаленого нами алгоритму полягає у суттєвому зниженні у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій частоти ранніх передчасних пологів (у 2,8 разу), плацентарної дисфункції (у 2,3 разу), передчасного розриву плодових оболонок (у 2,1 разу), дистресу плода (у 3,6 разу), абдоминального розродження (у 2,9 разу) та реалізації інтраамніального інфікування (у 2,6 разу; $p < 0,05$). Сумарна захворюваність новонароджених у ранній неонатальний період знизилася у 2,4 разу, а перинатальні втрати були відсутні.

Optimization of pregnancy tactics and early preterm labor in women after assisted reproductive technologies

A.S. Мандрикова

The objective: reduction of the frequency of perinatal complications in women with early preterm labor after the ART, based on the improvement and implementation of the algorithm for diagnostic and therapeutic and prophylactic measures.

Materials and methods. We analyzed the course of 130 single-pregnancy pregnancy women with restored fertility after the use of therapeutic assisted reproductive technologies programs that ended with early premature births. The study of the subpopulation composition of lymphocytes and the content of activation markers of peripheral blood lymphocytes was performed using the method of quadratic color laser flow cytometry and a set of monoclonal antibodies. The concentration of cytokines IFN- γ , IL-4, IL-17A, IL-17F, IL-21 and IL-22 in serum of pregnant women was determined by solid-phase immunoassay analysis. The material for studying and analyzing the morpho-functional state of the fetoplacental complex was the results of pathomorphological study of the litter in all cases of early premature birth. By our own research, we established the frequency, structure and leading causes of early premature birth after assisted reproductive technologies, optimized the tactics of conducting pregnancies of high obstetric risk, formulated practical recommendations for implementation in practical medicine of Ukraine.

Results. For introduction into practical medicine of Ukraine with the purpose of decreasing the frequency of perinatal complications and effective provision of obstetric and gynecological care, we recommend that the following provisions be included in the clinical protocol for the management of pregnancy of high obstetric risk in women after assisted reproductive technologies:

1. To predict the risk of early premature birth in women after ancillary reproductive technologies, the diagnostic algorithm should additionally include the definition of the main indicators of the serum cytokine profile:

– proinflammatory serum cytokines IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-18;

– anti-inflammatory regulatory cytokine IL-10,

– quantitative indicators of NK cells with the phenotype CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD94⁺ lymphocytes and peripheral blood CD71 transferrin.

2. Use of medication correction:

– Micronized progesterone (200 mg/day).

3. At the gestational age of 28–33 weeks, with the premature rupture of the membranes optimal and effective is the expectant management of pregnancy for 5 days with subsequent delivery of women through the natural birth canal, which makes it possible to achieve the maximum possible degree of maturity of the fetus with a minimum risk of ascending infection in newborns.

Conclusions. The effectiveness of our improved algorithm is a significant reduction in women after assisted reproductive technologies, early preterm labor (2,8 times), placental dysfunction (2,3 times), premature rupture of the membranes (in 2, 1 time), fetal distress (3,6 times), abdominal degeneration (2,9 times) and implementation of intraamniotic infections (2,6 times; $p < 0,05$). The total morbidity of newborns in the early neonatal period decreased 2.4 times, and perinatal losses were absent.

Key words: assisted reproductive technologies, RPP, PRPO, markers of activation of lymphocytes, cytokines.

Сведения об авторе

Мандрикова Алиса Сергеевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупи-ка, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 965-72-62. E-mail: alisa-lakky@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вдовиченко Ю.П. Влияние длительного безводного промежутка на раннюю неонатальную смертность при преждевременном излитии околоплодных вод и недоношенной беременности: [сб. науч. трудов ассоциации акушеров-гинекологов Украины]. – К.: Феникс, 2015. – С. 483–486.
2. Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / С.И. Жук, Я. Калинка, В.М. Сидельникова // Здоровье Украины. – 2017. – № 5/1. – С. 35.
3. Вітюк А.Д. Репродуктивна функція жінок з патологією щитоподібної залози, яких лікують за програмою допоміжних репродуктивних технологій / А.Д. Вітюк, О.М. Юзько, Т.А. Юзько // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – № 1. – С. 91–94.
4. Вдовиченко Ю.П. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у жінок після медикаментозної корекції гормональної дисфункції яєчників / Ю.П. Вдовиченко, Д.А. Бегліце // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – № 6. – С. 84–87.
5. Маркін Л.Б. Терапія невиношування вагітності з ендокринним безпліддям в анамнезі / Л.Б. Маркін, Г.Б. Семенина // Репродуктивна ендокринологія. – 2014. – № 2. – С. 110–111.
6. Романенко Т.Г. Профілактика преждевременных родов с использованием препарата Магне-В6 / Т.Г. Романенко, Е.В. Форостяная // Репродуктивное здоровье женщины. – 2013. – № 3 (15). – С. 35–37.

Статья поступила в редакцию 14.06.2018

Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією: діагностика і тактика лікування безплідності

Г.О. Толстанова

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

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування безплідності у жінок з патологічними змінами ендометрія на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Було проведено комплексне клініко-інструментальне, лабораторне та морфологічне обстеження 120 пацієнок з нереалізованою репродуктивною функцією та різною патологією ендометрія, які були розподілені на чотири групи за результатами гістероскопії.

Результати. Використання удосконаленого диференційованого підходу до тактики ведення жінок з нереалізованою репродуктивною функцією на тлі різних варіантів патології ендометрія дозволяє на 10,0% підвищити ефективність лікування безплідності (33,3% порівняно з 23,3%).

Заключення. Удосконалений нами алгоритм дозволяє підвищити ефективність допоміжних репродуктивних технологій у цих жінок на 10,0%, що дає право рекомендувати його для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: патологія ендометрія, безплідність, діагностика, лікування.

Частота безплідного шлюбу, за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників, становить від 10 до 20% [2, 8, 9]. У структурі жіночої безплідності матковий чинник з кожним роком посідає основне місце і досягає 20–30% [1, 3].

Завдяки широкому використанню сучасних ендоскопічних технологій у сучасній репродуктології підвищується ефективність діагностики і відповідно лікування різної внутрішньоматкової патології: гіперпластичних процесів і поліпів ендометрія, хронічного ендометриту тощо [5, 6]. Особливо це стосується пацієнок з поєднаними варіантами безплідності, яким рекомендують широкий спектр лікувально-профілактичних заходів протягом тривалого часу [7].

Останніми роками в Україні широко використовують допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), у тому числі і у разі жіночої безплідності різного генезу, до якого належить і матковий чинник [2]. При цьому ефективність ДРТ залишається не завжди високою, що дозволяє виділити пацієнок після невдалих спроб застосування ДРТ, ведення яких зумовлює певні труднощі не лише з медичної, але і з психологічної точки зору [5].

Незважаючи на значну кількість наукових досліджень з проблеми безплідності у жінок з різною патологією ендометрія, не можна вважати усі питання повністю вирішеними, особливо з точки зору ефективності діагностики і тактики лікувально-профілактичних заходів.

Мета дослідження: підвищення ефективності діагностики та лікування безплідності у жінок з патологічними змінами ендометрія на підставі удосконалення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань було проведено комплексне клініко-інструментальне, лабораторне та морфологічне обстеження 120 пацієнок з нереалізованою репродуктивною функцією та різною патологією ендометрія.

Критеріями включення пацієнок у дослідження були:

- репродуктивний вік (від 20 до 40 років);
- безплідний шлюб більше 1 року;
- патологія ендометрія, виявлена на підставі інвазивних і морфологічних методів дослідження;

– відсутність тяжких соматичних захворювань, що представляють загрозу перебігу вагітності, пологів, життю матері і плода.

Критеріями виключення пацієнок з дослідження були:

- вік до 20 років та понад 40 років;
- тяжкі соматичні захворювання, що представляють загрозу перебігу вагітності, пологів, життю матері і плода;
- психічні захворювання, за яких вагітність не рекомендується;

- добровільна відмова від участі у дослідженні.

Усіх 120 пацієнок було розподілено на чотири групи за результатами гістероскопії з подальшим гістологічним дослідженням ендометрія:

до 1-ї групи увійшли 30 пацієнок з гістологічно верифікованим діагнозом «гіперплазія ендометрія» (ГЕ);

до 2-ї групи – 30 пацієнок, у яких після проведення гістологічного дослідження був встановлений діагноз «поліп ендометрія» (ПЕ);

до 3-ї групи включили 30 пацієнок з гістологічно верифікованим хронічним ендометритом (ХЕ);

до 4-ї – 30 жінок з недостатністю лютеїнової фази (НЛФ) на тлі дисбалансу рецепторної активності ендометрія та відсутності його морфологічних змін.

Тобто передбачалося отримати адекватні результати у досліджуваних групах, статистично достовірні і клінічно значущі.

Із загального числа обстежених пацієнок 30 жінкам не була проведена підготовка ендометрія до виконання програми ДРТ за удосконаленим нами алгоритмом з причин, не залежних від клініки, – пацієнтки відмовилися від застосування удосконаленого алгоритму. Отже, була сформована група порівняння з метою здобуття достовірних даних щодо перебігу і результатів використання програми ДРТ.

Удосконалена нами тактика ведення жінок з різною патологією ендометрія визначалася станом рецепції ендометрія і експресією проліферативних білків.

Порушенням рецептивності ендометрія вважали наступні показники:

- ERα залози – середні і високі показники експресії;
- PR строми – відсутність експресії і слабка експресія;
- Ki67 – підвищення експресії маркера проліферації,
- CD34, CD56, CD68, CD 138, VEGF.

Отримані результати порівнювали з визнаними за еталонні [4] щодо імуногістохімічного статусу при нормальному вікні імплантації.

У разі порушення рецепції ендометрія використовували комплексне лікування, що включало як гормональну терапію, так і посилення ангиогенезу і трофічних процесів ендометрія, фізіотерапію, імуномодельовальну та антиоксидантну терапію. Гормональну терапію призначали з урахуванням виду порушення експресії, зважаючи, що естрадіол стимулює синтез як власних рецепторів, так і рецепторів прогестерону, а прогестерон – навпаки – пригнічує синтез як власних рецепторів, так і естрогенових рецепторів. За необхідності посилення експресії рецепторів застосовували препарати трансдермального режиму. За необхідності знизити експресію естрогенових рецепторів або підвищити експресію прогестеронових рецепторів призначали дідрогестерон (ураховуючи його вищу спорідненість із прогестероновими рецепторами порівняно з мікронізованим прогестероном) у дозі 20 мг/добу. Режим і тривалість гормональної терапії визначали індивідуально з урахуванням клінічної ситуації. Гормональну терапію призначали у 2–3 передуючих програмі ДРТ менструальних циклах.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведених досліджень встановлено, що під час аналізу характеру безплідності у жінок з поліпами ендометрія і хронічним ендометритом переважає вторинна безплідність (66,7% і 73,3% відповідно), а у пацієнок з гіперплазією ендометрія та недостатністю лютетінової фази – первинна (60,0% і 66,7% відповідно).

Серед основних чинників безплідності у жінок з гіперплазією ендометрія переважає ендокринний – 56,7%; у разі наявності поліпів ендометрія – трубно-перитонеальний (43,3%) та ендокринний (40,0%); у разі хронічного ендометриту – трубно-перитонеальний чинник (83,3%); у разі НЛФ – ендокринний чинник (83,3%).

Гістероскопічна діагностика внутрішньоматкової патології у період передбачуваного вікна імплантації залежить від товщини ендометрія у II фазу циклу. При цьому схожість гістероскопічної картини різних видів внутрішньоматкової патології при безплідності часто призводить до гіпердіагностики або неправильної інтерпретації гістероскопічної картини, що свідчить про необхідність гістологічної діагностики отриманих зразків ендометрія.

Гістологічна картина ендометрія у пацієнок з безплідністю у період передбачуваного вікна імплантації характеризується гетерогенністю і великою часткою поєднання

різних патологічних процесів в ендометрії. Вивчення патогенетичних механізмів формування патології ендометрія при безплідності є ключем до розроблення методів корекції цих патологічних процесів і, тим самим, дозволяє підвищити відсоток настання вагітності.

Результати проведеного ультрамікроскопічного дослідження свідчать, що порушення у розвитку піноподій визначаються практично у всіх пацієнок з безплідністю. При цьому зміни у формуванні піноподій за різних видів внутрішньоматкової патології є відносно специфічними, що необхідно враховувати під час розроблення тактики лікувально-профілактичних заходів.

Під час оцінювання експресії рецепторів до стероїдних гормонів у ендометрії в період передбачуваного вікна імплантації встановлено певні особливості:

- експресія естрогенових рецепторів – як в епітелії залоз, так і в стромі ендометрія – перевищує очікувані для передбачуваного вікна імплантації показники;
- виявлено суттєві відмінності у показниках експресії естрогенових рецепторів в епітелії залоз для різних видів внутрішньоматкової патології;
- показники експресії естрогенових рецепторів у стромі ендометрія статистично значуще не розрізняються між собою;
- в епітелії залоз показники прогестеронової експресії відрізнялися між обстеженими групами та виявилися найменшими у пацієнок з поліпами ендометрія;
- у стромі ендометрія значення прогестеронової експресії достовірно не відрізнялися по групах, проте були нижче очікуваних у період передбачуваного вікна імплантації.

Використання удосконаленого диференційованого підходу до тактики ведення жінок з нереалізованою репродуктивною функцією на тлі різних варіантів патології ендометрія дозволяє на 10,0% підвищити ефективність лікування безплідності (33,3% порівняно з 23,3%).

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать про необхідність диференційованого підходу до тактики ведення жінок з нереалізованою репродуктивною функцією на тлі різних варіантів патології ендометрія. Удосконалений нами алгоритм дозволяє підвищити ефективність застосування допоміжних репродуктивних технологій у цих жінок на 10,0%, що дає право рекомендувати його для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Патология эндометрия у женщин с нереализованной репродуктивной функцией: диагностика и тактика лечения бесплодия Г.А. Толстанова

Цель исследования: повышение эффективности диагностики и лечения бесплодия у женщин с патологическими изменениями эндометрия на основе усовершенствования и внедрения алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Было проведено комплексное клинико-инструментальное, лабораторное и морфологическое обследование 120 пациенток с нереализованной репродуктивной функцией и различной патологией эндометрия, которые были разделены на четыре группы по результатам гистероскопии.

Результаты. Использование усовершенствованного дифференцированного подхода к тактике ведения женщин с нереализованной репродуктивной функцией на фоне различных вариантов патологии эндометрия позволяет на 10,0% повысить эффективность лечения бесплодия (33,3% по сравнению с 23,3%).

Заключение. Усовершенствованный нами алгоритм позволяет повысить эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у этих женщин на 10,0%, что дает право рекомендовать его для широкого использования в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: патология эндометрия, бесплодие, диагностика, лечение.

Pathology an endometrium at women with unrealized genesial function: diagnostics and tactics of treatment of sterility G.O. Tolstanova

The objective: rising of efficiency of diagnostics and sterility treatment at women with pathological changes an endometrium on the basis of improvement and introduction of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Materials and methods. Complex clinical-tool, laboratory and morphological examination of 120 patients with unrealized genesial function and various pathology an endometrium which were divided into four groups was conducted.

Results. Use of the advanced differentiated approach to tactics of maintaining women with unrealized genesial function against various options of pathology the endometriya allows to increase for 10,0% efficiency of treatment of sterility (33,3% in comparison with 23,3%).

Conclusion. The algorithm improved by us allows to increase efficiency of auxiliari genesial technologies at these women for 10,0% that grants to us the right to recommend it for wide use in practical health care.

Key words: pathology endometrium, sterility, diagnostics, treatment.

Сведения об авторе

Толстанова Галина Александровна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (044) 286-52-09

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Булаченко О.В. Оцінка ролі гемодинамічного забезпечення матки в генезі трубно-перитонеальної форми безпліддя в жінок із ожирінням у програмах допоміжних репродуктивних технологій / О.В. Булаченко, І.Ю. Коцюбська // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2017. – № 1. – С. 37–41.
- Грищенко М.Г. Показники системного клітинного імунітету як предиктори ефективності допоміжних репродуктивних технологій у жінок з безплідністю, зумовленою хронічними запальними захворюваннями органів малого таза / М.Г. Грищенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – № 4. – С. 189–192.
- Жук С.І. Динаміка показників системи гемостазу як прогностичний критерій наслідків програм допоміжних репродуктивних технологій / С.І. Жук, В.М. Воробей-Віховська // Здоровье женщины. – 2016. – № 5. – С. 165–170.
- Задорожна Т.Д. Імуногістохімічні особливості експресії прогестеронових рецепторів плацентарного бар'єра в жінок із багатоплідною вагітністю, що зумовлена ДРТ / Т.Д. Задорожна, Б.М. Венцківський, С.М. Килихевич, І.В. Поладич // Патологія. – 2016. – № 1. – С. 61–67.
- Запорожан В.М. Фактори ризику розвитку хронічного ендометріта та міоми матки у жінок репродуктивного віку / В.М. Запорожан, С.М. Непорада // Одес. мед. журнал. – 2014. – № 2. – С. 37–40.
- Корнацька А.Г. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку: (огляд літератури) / А.Г. Корнацька, І.І. Ракша, І.С. Колесніченко, Г.В. Чубей // Здоровье женщины. – 2015. – № 1. – С. 10–13.
- Пирогова В.І. Лікування хронічного ендометриу у жінок з безпліддям / В.І. Пирогова, І.В. Козловський, Л.І. Голота // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2014. – № 2. – С. 116–118.
- Aflatoonian A. The effect of endometrial injury on pregnancy rate in frozen-thawed embryo transfer: A randomized control trial // A. Aflatoonian, R.B. Bagheri, R. Hosseinisadat // Int J Reprod BioMed. – 2016. – Vol. 14, № 7. – P. 453–458.
- Brady P.C. Uterine fibroids and subfertility: an update on the role of myomectomy / P.C. Brady, A.K. Stanic, A.K. Styer // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 25, № 3. – P. 255–259.

Статья поступила в редакцию 19.06.2018

Роль поліморфізмів генів фолатного циклу при безплідності та на різних етапах перебігу вагітності

О.А. Фесай, Г.В. Стрелко, В.В. Уланова
МЦ ТОВ «Родинне джерело»

Мета дослідження: аналіз частот поліморфізмів генів *MTHFR*, *MTRR* та *MTR* у популяціях жінок з хронічним невиношуванням вагітності порівняно з контрольною популяцією; узагальнення власних даних та даних різних авторів стосовно впливу низькофункціональних алелів генів фолатного циклу на процеси, пов'язані з перебігом вагітності.

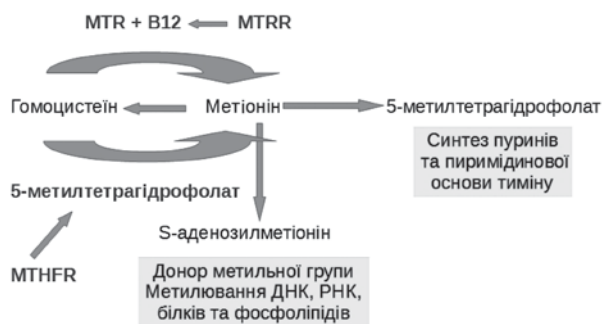
Матеріали та методи. Для вивчення поширеності поліморфних варіантів генів фолатного циклу у Медичному центрі ТОВ «Родинне джерело» було проаналізовано результати обстеження 53 пацієнок з невиношуванням вагітності, які мали один або більше спонтанних викиднів і/або завмерлих/регресивних вагітностей в акушерсько-гінекологічному анамнезі, а також 24 умовно здорових жінок зі сприятливим акушерським анамнезом (відсутність мимовільних викиднів, ускладнень вагітностей та пологів), які увійшли до контрольної групи 1. У якості контрольної групи 2 було використано контрольну групу з дослідження колег з ДУ «Інститут спадкової патології АМН України» (м. Львів).

Результати. У дослідженні було виявлено значний відсоток жінок з низькофункціональними алелями в одному, декількох або усіх генах *MTHFR*, *MTRR* та *MTR* – 83% (44 з 53). Порівняно частоту генотипів даних генів серед пацієнок з невиношуванням вагітності та популяційними контролями з України. Розглянуто зв'язок/асоціацію низькофункціональних алелів цих генів із порушеннями різних процесів, пов'язаних із перебігом вагітності.

Заключення. Дослідження доводить важливість проведення систематичного обстеження подружніх пар, що страждають на безплідність, мають невиношування вагітності в анамнезі або планують вагітність, на наявність поліморфізмів генів *MTHFR*, *MTRR* та *MTR* фолатного циклу.

Ключові слова: вагітність, невиношування вагітності, поліморфізм генів фолатного циклу, гіпергомоцистеїнемія.

Вагітність – це складний багатоетапний процес, в якому зазвичай виділяють декілька критичних періодів: запліднення, імплантація, органогенез, формування основних функціональних систем організму та плацентація. Вагітність є гіперкоагуляційним станом за рахунок посилення синтезу факторів згортання, зменшення рівнів антикоагулянтів та дефіциту фібринолізу. Хронічне невиношування вагітності є важливою клінічною проблемою з етіологією різного генезу і фактично може вважатись мультифакторіальним захворюванням. Разом з несприятливою дією факторів навколишнього середовища у патогенезі даних станів важливу роль відіграє спадковість. Можливими причинами невиношування вагітності можуть бути: генетичні, анатомічні, ендокринні та інфекційні захворювання, а також імунні дефекти. Ще однією з причин може бути мутація генів тромбофілії. Повторна невдала імплантація, згідно з дослідженнями деяких авторів, також може бути пов'язана з мутаціями цих генів. Хронічне невиношування вагітності визначають як втрату двох або більше послідовних вагітностей до 20-го тижня гестації. Подібний стан виявляють приблизно в 1% подружніх пар. Повторну невдалу імплантацію



Мал. 1. Схематичне зображення процесів фолатного циклу

визначають як відсутність настання вагітності після сумарного перенесення 10 ембріонів хорошої якості у циклах екстракорпорального запліднення (ЕКЗ).

Фолатний цикл є складним каскадним процесом, що контролюється ферментами, які у якості коферментів мають похідні фолієвої кислоти. Однією з реакцій цього процесу є синтез метіоніну із гомоцистеїну (шлях реметилювання в обмін гомоцистеїну). Фермент метіонінсинтаза (*MTR*) забезпечує перетворення гомоцистеїну на метіонін завдяки реакції, у якій метилкобаламін (похідне вітаміну B_{12}) виступає у ролі проміжного транспортера метильної групи. При цьому відбувається окиснення кобаламіну, й фермент *MTR* переходить у неактивний стан. Відновлення функції ферменту можливе у ході реакції метилювання за участю ферменту метіонінсинтази-редуктази (*MTRR*). Ключову ж роль у синтезі метіоніну з гомоцистеїну відіграє фермент 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза (*MTHFR*). Ген, який кодує *MTHFR*, знаходиться у хромосомній ділянці 1p36.3. *MTHFR* бере участь у синтезі 5-метилентетрагідрофолату, який є кофактором у ферментативному синтезі метіоніну з гомоцистеїну, і тому відіграє вирішальну роль у ранньому ембріональному розвитку. Поліморфізм *MTHFR* C677T приводить до заміни амінокислоти аланін на валін, що призводить до зниження активності кодованого ферменту при 37 °C або вище. У більшості досліджень встановлено зв'язок цього поліморфізму з хронічним невиношуванням вагітності у жінок та порушенням імплантації. Повідомлялося про поширеність низькофункціональних алелів *MTHFR* у поєднанні з різними мутаціями генів схильності до тромбофілії у парах з невиношуванням вагітності порівняно з контролем [12, 22]. Дефіцит ферменту *MTHFR* зумовлює не тільки тератогенну (пошкодження плода), але й мутагенну (пошкодження ДНК) дію [11] (мал. 1).

Виникнення дефіциту фолієвої кислоти та вітамінів групи В, а також низькофункціональні алелі генів фолатного циклу можуть призводити до надмірного накопичення гомоцистеїну в крові та порушення процесів метилювання у клітині [9]. Гіпергомоцистеїнемія зумовлює ризик виникнення порушень розвитку хоріона та децидуальної тканини і, як наслідок, порушень процесів імплантації та плацентації (табл. 1) [8].

Вплив поліморфних варіантів генів фолатного циклу і ангіогенезу при замерлій вагітності

Поліморфні варіанти генів фолатного циклу	Ефект поліморфних варіантів генів	
<i>MTHFR</i> 677C>T <i>MTHFR</i> 1298A>C <i>MTRR</i> 66A>G <i>MTR</i> 2756A>G	Мікротромбози у спіральних артеріях. Порушення проліферації ендотелію судин плаценти, активація апоптозу клітин	Порушення імплантації Невиношування вагітності

Таблиця 2

Розподіл генотипів генів *MTHFR*, *MTRR* і *MTR* у жінок з невиношуванням вагітності та груп контролю, n (%)

Генотип	Група невиношування вагітності, n=53	Контрольна група 1, n=24	Контрольна група 2*, n=150
MTHFR			
C/C	24 (45,3)	14 (58,3)	82 (54)
C/T	27 (50,9)	8 (38,33)	60 (41)
T/T	2 (3,8)	2 (8,33)	8 (5)
C/T + T/T	29 (54,7)	10 (41,7)	68 (46)
MTRR			
A/A	30 (56,6)	10 (41,7)	38 (26)
A/G	13 (24,5)	9 (37,5)	56 (37)
G/G	10 (18,9)	5 (20,8)	56 (37)
A/G + G/G	23 (43,4)	14 (58,3)	112 (74)
MTR			
A/A	24 (45,3)	17 (70,8)	64 (43)
A/G	19 (35,8)	7 (29,2)	58 (39)
G/G	10 (18,9)	0 (0)	28 (18)
A/G + G/G	29 (54,7)	7 (29,2)	86 (57)

Примітка. * – Контрольна група з авторського дослідження [1].

MTHFR є важливим ферментом для метаболізму фолієвої кислоти. Тому недостатність фолієвої кислоти або дефекти у *MTHFR* продемонстрували гіпометилювання ДНК та аномальні біохімічні та/або фенотипічні зміни на моделях тварин [19, 15], клітинної культури [16, 18] та у людини [10, 13, 18, 20, 24].

Серед усіх генів фолатного циклу найкраще вивчений ген *MTHFR*. Мабуть, це пов'язано ще й з тим, що добре описаний взаємозв'язок поліморфізму C667T з венозними та артеріальними тромбозами, ризик розвитку яких особливо зростає у гомозигот за низькофункціональним алелем [14, 17], а це може призвести, наприклад, до порушень імплантації або плацентации.

Однак також важливими для прогнозу перебігу вагітності є генотипи за генами *MTRR* та *MTR*. Було продемонстровано вплив поліморфних варіантів цих генів (у комплексі з *MTHFR*) на розвиток мимовільного переривання вагітності, до того ж найбільш негативний ефект справляє поєднання низькофункціональних алелів одразу у декількох генах фолатного циклу [3].

Мета дослідження: аналіз частот поліморфізмів генів *MTHFR*, *MTRR* та *MTR* у популяціях жінок з хронічним невиношуванням вагітності порівняно з контрольною популяцією; узагальнення власних даних та даних різних авторів стосовно впливу низькофункціональних алелів генів фолатного циклу на процеси, пов'язані з перебігом вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вивчення поширеності поліморфних варіантів генів фолатного циклу у Медичному центрі ТОВ «Родинне джерело» було проаналізовано результати обстеження 53 пацієнток з невиношуванням вагітності, які мали один або більше спонтанних викиднів і/або замерлих/регресивних вагітностей в акушерсько-гінекологічному анамнезі, а також 24 умовно здорових жінок зі

сприятливим акушерським анамнезом (відсутність мимовільних викиднів, ускладнень вагітностей та пологів), які увійшли до контрольної групи 1. У якості контрольної групи 2 було використано контрольну групу з дослідження колег з ДУ «Інститут спадкової патології АМН України» (м. Львів) [1].

ДНК зі зразків венозної крові виділяли за допомогою наборів innuPREP Blood DNA Mini Kit (виробник AnalytikJena, Німеччина).

Молекулярно-генетичний аналіз генотипів генів *MTHFR*, *MTRR* та *MTR* проводили методами стандартної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та рестрикційного аналізу з подальшою детекцією шляхом горизонтального електрофорезу у 2% агарозному гелі.

Статистичне оброблення результатів проводили з використанням online-калькуляторів для розрахунку даних у медичній статистиці: <http://medstatistic.ru/calculators.html>

Дослідження були проведені відповідно до принципів та норм біоетики та з інформованої згоди обстежених осіб.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні було виявлено значний відсоток жінок з низькофункціональними алелями в одному, декількох або усіх генах *MTHFR*, *MTRR* та *MTR* – 83% (44 з 53).

Розподіл генотипів досліджуваних генів фолатного циклу у групі жінок з невиношуванням вагітності та у двох контрольних групах наведено у табл. 2.

Достовірно значущий результат було отримано під час порівняння гомозигот G/G гена *MTRR* у групі жінок з невиношуванням вагітності (n=53) та жінок контрольної групи 2 (n=150): p<0,05; OR – 0,226 (CI 95%: 0,099–0,517), а також під час по-

Популяційні частоти поліморфних варіантів C677T, A66G та A2756G

Локус	Генотип	Кількість обстежених осіб (n) та частота носіїв (%)									
		n ¹	% ¹	n ²	% ²	n ³	% ³	n ⁴	% ⁴	n ⁵	% ⁵
MTHFR C677T	C/C	96	45,8	200	52,26	172	49,5	100	38	150	54
	C/T		43,8		40,7		43		52		41
	T/T		10,4		7,04		7,5		10		5
	C/T + T/T		53,4		47,74		50,5		62		46
MTRR A66G	A/A	-	-	200	21,5	-	-	-	-	150	26
	A/G		-		43,0		-		-		37
	G/G		-		35,5		-		-		37
	A/G + G/G		-		78,5		-		-		74
MTR A2756G	A/A	-	-	-	-	-	-	-	-	150	43
	A/G		-		-		-		-		39
	G/G		-		-		-		-		18
	A/G + G/G		-		-		-		-		57

Примітки: ¹ – дослідження 2006 року – різні регіони України [7], ² – дослідження 2010 року – переважно Харківська область [4], ³ – дослідження 2010 року – різні регіони України [23], ⁴ – дослідження 2011 року – Центральна частина України [5], ⁵ – дослідження 2011 року – Західноукраїнський регіон [1].

Таблиця 4

Розподіл генотипів генів MTHFR, MTRR і MTR у жінок з невиношуванням вагітності та контрольної групи [1]

Локус	Генотип	Жінки з невиношуванням вагітності, n=84		Контрольна група, n=150	
		n	%	n	%
MTHFR C677T	C/C	40	48	82	54
	C/T	32	38	60	41
	T/T	12	14	8	5
	C/T + T/T	44	52	68	46
MTRR A66G	A/A	8	10	38	26
	A/G	42	50	56	37
	G/G	34	40	56	37
	A/G + G/G	76	90	112	74
MTR A2756G	A/A	50	60	64	43
	A/G	28	33	58	39
	G/G	6	7	28	18
	A/G + G/G	34	40	86	57

рівняння генотипів низькофункціональних алелів (A/G + G/G) гена MTR у групі жінок з невиношуванням вагітності (n=53) та жінок контрольної групи 1 (n=24): p<0,05; OR – 2,935 (CI 95%: 1,044–8,245). В усіх інших випадках статистично вірогідної відмінності виявлено не було. Але відсоток низькофункціональних алелів (C/T + T/T) гена MTHFR у досліджуваній групі вище, ніж у контрольних групах 1 і 2: 54,7%, 41,7% та 46% відповідно.

Цікаво зазначити, що у 60,4% (32 з 53) жінок з невиношуванням вагітності окрім низькофункціональних алелів досліджуваних генів фолатного циклу також виявляли мутантні алелі у генах схильності до тромбофілії та ендотеліальної дисфункції. Це свідчить на користь мультифакторності патологічних станів при невиношуванні вагітності.

З 53 осіб обстеженої групи вагітність настала у 19 випадках (підтверджених результатами УЗД) – 35,8%.

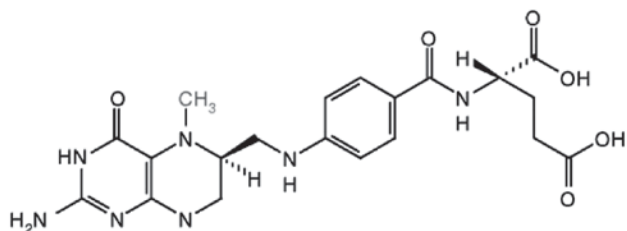
За останні роки було проведено багато молекулярно-генетичних досліджень, у яких відзначали вплив або асоціацію алелів, що зумовлюють знижену активність ферментів, генів MTHFR, MTRR, MTR з невиношуванням вагітності, фетоплацентарною недостатністю, передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, пізнім гестозом, незарощенням нервової трубки, аненцефалією, деформацією лицевого скелета, народження дітей з хромосомною патологією [2].

У табл. 3 наведено дані щодо розподілу частот генотипів цих генів, які були описані різними групами авторів.

Як видно з табл. 3, у загальній популяції України у більшості випадків переважають генотипи з низькофункціональними алелями. У дослідженні 2011 року [5] у якості контролю було обрано вагітних без патологій (умовно здорові), у яких алелі зі зниженою активністю ферменту гена MTHFR в основному виявляли у гетерозиготному стані (52%). Трохи менший був відсоток таких самих алелів у дослідженні 2010 року [2] – 47,74%. Але цікаво зазначити, що тут у якості контролю було обрано новонароджених (неонатальний скринінг), а також виявлено досить високий відсоток генотипів з низькофункціональними алелями гена MTRR – 78,5%.

У роботі колег із Західноукраїнського регіону було проведено дослідження поліморфних варіантів саме трьох генів фолатного циклу (табл. 4) [1].

У цьому дослідженні під час аналізу поліморфного локусу MTR A2756G було встановлено, що генотип з низькофункціональним алелем статистично вірогідно частіше виявляли у контрольній групі жінок, ніж у групі жінок з невиношуванням вагітності (28 проти 6). Автори припускають, що даний поліморфний варіант не чинить значного впливу на розвиток невиношування вагітності, а можливо, й відіграє протекторну роль [1].



Мал. 2. 5-метилтетрагідрофолат

Результати даного дослідження також свідчать на користь цієї гіпотези, оскільки відсотки нормальних алелів перевищують відсотки низькофункціональних алелів у всіх трьох групах (див. табл. 2). Майже у 3 рази (OR – 2,935) знижується вірогідність розвитку патології у групі жінок з невиношуванням вагітності. Окрім того, серед 19 підтверджених вагітностей 11 діагностували у жінок з низькофункціональними алелями гена *MTR* – 57,9%.

Також однією з причин невиношування вагітності у I триместрі є наявність геномних мутацій у плода, виникнення яких у більшості випадків зумовлено нерозходженням хромосом у гаметогенезі у батьків. Тому доцільно також урахувати дослідження поліморфних варіантів генів фолатного циклу у чоловіків [12, 22]. Було зафіксовано, що у чоловіків із високим вмістом анеуплоїдних сперматозоїдів в еякуляті частота генотипів з низькофункціональними алелями генів фолатного циклу у 2–4 рази вище, ніж у чоловіків з порушеннями фрагментації ДНК [2].

Профілактикою та корекцією виникнення гіпергомоцистеїнемії під час вагітності й у прегравідарній підготовці є додавання до раціону фолієвої кислоти. Згідно з Наказом МОЗУ, рекомендується щоденне споживання 400 мкг фолієвої кислоти до настання вагітності та в ранні строки (до 12 тижнів) для профілактики вад розвитку центральної нервової системи плода. За показаннями лікаря може підвищити дозу фолієвої кислоти [6]. Оскільки в осіб з низькофункціональними алелями генів фолатного циклу вона погано засвоюється, необхідно використовувати вітамінні комплекси, у яких фолієва кислота буде знаходитись у метаболічно активній формі.

Фолат (водорозчинний вітамін B_9) – синтетична неметильована форма фолієвої кислоти, яка міститься у харчових добавках. Синтетична фолієва кислота метаболізується в організмі у левомефолієву кислоту (5-метилтетрагідрофолат) (мал. 2).

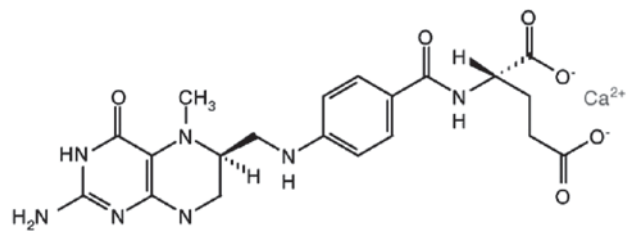
В осіб, носіїв гомозиготних (Т/Т) низькофункціональних алелів гена *MTHFR*, в організмі не вистачає ферментів, необхідних для отримання користі від вживання фолієвої кислоти. Гетерозиготні носії (С/Т) низькофункціональних алелів гена *MTHFR* здатні перетворювати лише обмежену кількість фолієвої кислоти на левомефолієву кислоту.

Роль полиморфизмов генов фолатного цикла при бесплодии и на разных этапах течения беременности

О.А. Фесай, Г.В. Стрелко, В.В. Уланова

Цель исследования: анализ частот полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTRR*, *MTR* в популяции женщин с хроническим невынашиванием беременности по сравнению с контрольной популяцией; обобщение собственных данных с данными разных авторов относительно влияния низькофункціональних алелів генів фолатного циклу на процессы, связанные с течением беременности.

Материалы и методы. Для изучения распространенности полиморфных вариантов генов фолатного цикла в Медицинском центре ООО «Родинне джерело» были проанализированы результаты обследования 53 пациенток с невынашиванием беременности, которые имели один или более спонтанных выкидышей и/или замерших/регрессивных беременностей в акушерско-гинекологическом анамнезе, а также 24 условно здоровых женщин с благоприятным акушерским анамнезом (отсутствие самопроизвольных выкидышей, осложненных беременностей и родов), которые вошли в контроль-



Мал. 3. Метафолін

Метафолін не потребує перетворення, оскільки це активна метильована форма фолієвої кислоти (мал. 3).

Метафолін (кальцієва сіль L-5-метилтетрагідрофолієвої кислоти) – молекула, ідентична фолатам, які містяться у харчових продуктах та організмі людини, розроблена у Німеччині та комерційно представлена компанією MERCK. Ця активна форма речовини має високу біодоступність та не маскує симптоми B_{12} -дефіцитної анемії [21].

На сьогодні в Україні представлені комплекси вітамінів і мінералів для жінок, що планують вагітність, вагітних та жінок, які годують груддю. Вони містять 400 мкг та 800 мкг фолатів (фолієвої кислоти та метафоліну у рівних пропорціях), що відповідає рекомендаціям МОЗУ [6]. Метафолін засвоюється організмом незалежно від генетичних варіантів фолатперетворювальних ферментів, а отже, є препаратом вибору для профілактики та корекції фолатдефіцитних станів.

ВИСНОВКИ

Дослідження доводить важливість проведення систематичного обстеження подружніх пар, що страждають на безплідність, мають невиношування вагітності в анамнезі або планують вагітність, на наявність поліморфізмів генів *MTHFR*, *MTRR* та *MTR* фолатного циклу.

Поширеність та механізми успадкування даних поліморфізмів, їхній потенційний вплив на процеси імплантації та ембріогенезу свідчать про необхідність також обстежувати на наявність цих низькофункціональних алелів не тільки жінку, але й чоловіка (партнера).

Зважаючи на важливу роль профілактичного вживання фолатів, проведене дослідження генів, залучених до їхнього метаболізму, дозволяє рекомендувати подібні обстеження для більш ефективного та персоналізованого підбору доз вітамінних комплексів для підтримання необхідного рівня фолатів під час підготовки до вагітності та виношування дитини.

Ураховуючи все, зазначене вище, можна констатувати, що подальше дослідження низькофункціональних алелів генів фолатного циклу потребує більш комплексного підходу.

ную групу 1. В качестве контрольной группы 2 было использовано контрольную группу из исследования коллег из ГУ «Институт наследственной патологии АМН Украины» (г. Львов).

Результаты. В исследовании было выявлено значительный процент женщин с низькофункціональними алелями в одном, нескольких или всех генах *MTHFR*, *MTRR*, *MTR* – 83% (44 из 53). Частоту генотипов данных генов сравнили среди пациенток с невынашиванием беременности и популяционными контролями из Украины. Рассмотрели связь/ассоциацию низькофункціональних алелів этих генов с нарушениями различных процессов, связанных с течением беременности.

Заключение. Исследование доказывает важность проведения систематического обследования супружеских пар, страдающих бесплодием, с невынашиванием беременности в анамнезе или планирующих беременность, на наличие полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTRR* и *MTR* фолатного цикла.

Ключевые слова: беременность, невынашивание беременности, полиморфизм генов фолатного цикла, гипергомоцистеинемия.

Role of polymorphisms in folate-cycle genes in infertility and at a different stages of pregnancy

O.A. Fesaj, G.V. Strelko, V.V. Ulanova

The objective: was to analyze the frequencies of polymorphisms of the MTHFR, MTRR, and MTR genes in populations of women with chronic miscarriage compared with the control population; ordering own data with data of different authors on the influence of low-functional alleles of folate cycle genes on the processes associated with the course of pregnancy.

Materials and methods. To study the prevalence of polymorphic variants of folate cycle genes, the results of examination of 53 patients with miscarriage that had one or more spontaneous miscarriages and / or frozen / regressive pregnancies in the obstetric-gynecological history were analyzed in the Medical Center of LLC «Rodinne dzhерело», as well as 24 conditionally healthy women with a favorable obstetrical anamnesis (absence of spontaneous abortions, complications of pregnancies and births) that entered the control group 1. As a co of the

control group 2, a control group was used to study colleagues from the State Institution «Institute of hereditary pathology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Lviv, Ukraine).

Results. The study found a significant percentage of women with low-functional alleles in one, several or all of the genes MTHFR, MTRR, MTR – 83% (44 of 53). The genotype frequencies of these genes were compared among patients with miscarriage and population control from Ukraine. Considered the association / association of low-functional alleles of these genes with disorders of various processes associated with the course of pregnancy.

Conclusion. The study proves the importance of systematic examination of couples suffering from infertility, with a history of pregnancy miscarriage or planning pregnancy, the presence of polymorphisms of the MTHFR, MTRR and MTR genes of the folate cycle.

Key words: pregnancy, miscarriage, polymorphism of folate cycle genes, hyperhomocysteinemia.

Сведения об авторах

Фесай Ольга Анатольевна – Медицинский центр ООО «Родинне джерело», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2Б; тел.: (067) 757-70-77, (073) 481-16-30. E-mail: olga_fesaj@ukr.net

Стрелко Галина Владимировна – Медицинский центр ООО «Родинне джерело», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2Б

Уланова Вероника Валерьевна – Медицинский центр ООО «Родинне джерело», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2Б

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аналіз поліморфних варіантів генів MTHFR, MTR, MTRR та мутацій генів FV та FII згортання крові серед жінок з навичковим невиношуванням вагітності / Чорна Л.Б., Макух Г.В., Аюлян Г.Р. та ін. // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія: Біологія. – 2001. – Вип. 13. – № 947. – С. 118–124.
2. Аналіз поліморфних варіантів генів MTHFR (C677T, A1298C) і MTRR (A66G) у чоловіків з зниженою репродуктивною функцією / Жилкова Е.С., Сотник Н.Н., Фесюков А.М., Федота А.М. // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Т. 2 (125). – Вип. 4. – С. 253–258.
3. Бескоровайная Т.С. Влияние некоторых генетических факторов на нарушение репродукции у человека. Дис. ... канд. мед. наук / Т.С. Бескоровайная. – М., 2005. – 89 с.
4. Закономерная связь между развитием некоторых эпигенетических болезней и нарушением метилирования ДНК вследствие дефицита ферментов фолатного цикла / Гречанина Е.Я., Лесовой В.Н., Мясоєдов В.В. // Ультразвуковая перинатальная диагностика. – 2010. – № 29. – С. 27–59.
5. Исследование полиморфизма генов системы свертывания крови и фибринолиза у условно здоровых беременных России и Украины / Васькова Е.С., Готов А.С., Канаева М.Д. и др. // Экологическая генетика. – 2011. – Т. IX, № 1. – С. 70–80.
6. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».
7. Поліморфізм генів метилентетрагідрофолатредуктази, глутатіонтрансфераз P1, M1 і цитохрому 3450 1A1 та глутатіонтрансферазна активність у плаценті людини / Марценюк О.П., Сазонова Л.Я., Мишланова Ч., Оболенська М.Ю. // Біополімери і клітина. – 2006. – Т. 22, № 6. – С. 452–457.
8. Тромбеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике / Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 1056 с.
9. Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатного цикла и болезни человека / Фетисова И.Н. // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2006. – Т. 11, № 1–2. – С. 77–82.
10. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status / Friso S., Choi S.W., Girelli D. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – 99 (8). – P. 5606–5611.
11. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? / Van der Put N.M., Gabreels F., Stevens E.M. et al. // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 62. – P. 1044–1051.
12. Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage / Jivraj S., Rai R., Underwood J. et al. // Hum. Reprod. – 2006. – 21 (5). – P. 1161–1165.
13. Genomic DNA hypomethylation, a characteristic of most cancers, is present in peripheral leukocytes of individuals who are homozygous for the C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene / Stern L.L., Mason J.B., Selhub J. et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2000. – 9 (8). – P. 849–853.
14. Elevated total plasma homocysteine and 677 C/T mutation of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene in thrombotic vascular disease / Franchis R., Mangini F., D'Angelo A. et al. // Am. J. Hum. Genet. – 1996. – Vol. 59. – P. 262–264.
15. Folate deficiency in rats induces DNA strand breaks and hypomethylation within the p53 tumor suppressor gene / Kim Y.I., Pogribny I.P., Basnakian A.G. et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 1997. – 65 (1). – P. 46–52.
16. Folate deficiency in vitro induces uracil misincorporation and DNA hypomethylation and inhibits DNA excision repair in immortalized normal human colon epithelial cells / Duthie S.J., Narayanan S., Blum S. et al. // Nutr. Cancer. – 2000. – 37 (2). – P. 245–251.
17. Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis / Keijzer M.B.A.J., den Heijer M., Blom H.J. et al. // Thromb. Haemost. – 2002. – Vol. 88. – P. 723–728.
18. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, folic acid and riboflavin are important determinants of genome stability in cultured human lymphocytes / Kimura M., Umegaki K., Higuchi M. et al. // J. Nutr. – 2004. – 134 (1). – P. 48–56.
19. Mice deficient in methylenetetrahydrofolate reductase exhibit hyperhomocysteinemia and decreased methylation capacity, with neuropathology and aortic lipid deposition / Chen Z., Karaplis A.C., Ackerman S.L. et al. // Hum. Mol. Genet. – 2001. – 10 (5). – P. 433–443.
20. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women / Jacob R.A., Gretz D.M., Taylor P.C. et al. // J. Nutr. – 1998. – 128 (7). – P. 1204–1212.
21. Obeid R., Holzgreve W., Pietrzik K. Is 5-methyltetrahydrofolate an alternative to folic acid for the prevention of neural tube defects? / Obeid R., Holzgreve W., Pietrzik K. // J. Perinat. Med. – 2013. – Sep 1. – 41 (5). – P. 469–483.
22. Paternal thrombophilic gene mutations are not associated with recurrent miscarriage / Toth B., Vocke F., Roggenhofer N. et al. // Am. J. Reprod. Immunol. – 2008. – 60 (4). – P. 325–332.
23. Tatarsky P., Kucherenko A., Livshits L. Allelic polymorphism of F2, F5 and MTHFR genes in population of Ukraine / Tatarsky P., Kucherenko A., Livshits L. // Цитология и генетика. – 2010. – № 3. – С. 3–8.
24. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C->T and 1298A->C mutations are associated with DNA hypomethylation / Castro R., Rivera I., Ravasco P. et al. // J. Med. Genet. – 2004. – 41 (6). – P. 454–458.

Статья поступила в редакцию 19.06.2018

Десмоидная опухоль передней брюшной стенки у женщины (Клинический случай)

М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, С.В. Гридчин, Н.Х. Исаева, И.В. Сокол, В.О. Берестовой, Р.Н. Ворона

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Десмоидные опухоли (также называемые «фиброматозный десмоид») – это редкие, медленно растущие доброкачественные и мышечноапоневротические опухоли. Несмотря на то что этим опухолям свойственен инвазивный рост, они не являются злокачественными. Чаще десмоид наблюдается у женщин в период активной половой жизни, связан с беременностью, родами и перенесенными оперативными вмешательствами.

Описанный клинический случай представляет интерес ввиду редкости патологии и сложностей при установлении правильного диагноза. Пациентка с перенесенной в анамнезе лапароскопической миомэктомией (2012 г.) готовилась на плановое оперативное вмешательство по поводу эндометриомы передней брюшной стенки по результатам ультразвукового исследования и компьютерной томографии. После проведенного оперативного лечения окончательный диагноз был изменен, исходя из данных гистологического заключения.

Ключевые слова: десмоидная опухоль, опухоль брюшной стенки, фиброид.

Десмоидные опухоли представляют собой редкие, медленно растущие доброкачественные фиброзные опухоли без какого-либо метастатического потенциала, но с тенденцией к рецидиву. Термин «десмоид» был предложен Мюллером в 1838 году от греческого слова *desmos*, что означает «сухожилие». Эти опухоли зачастую обладают инфильтративным ростом и хорошо дифференцированы. Десмоиды составляют 3% от всех опухолей мягких тканей и 0,03% от всех новообразований [1, 5]. Чаще десмоид наблюдается у женщин в период активной половой жизни, связан с беременностью, родами и перенесенными оперативными вмешательствами. Наиболее распространенным местом локализации десмоидов с частотой 50% является передняя брюшная стенка [6–9].

Клинический случай

В гинекологическое отделение поступила женщина 41 года с жалобами на постоянное чувство дискомфорта в животе, незначительную тянущую боль во время менструации в течение последних трех месяцев. В анамнезе – альгодисменорея. Единственная беременность окончилась искусственным прерыванием в сроке 6 нед. Оперативные вмешательства: лапароскопия в объеме консервативной миомэктомии в 2012 году. При объективном обследовании обращает на себя внимание наличие образования до 10 см в диаметре в мезогастральной области слева.

По результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости в передней брюшной стенке слева на границе прямой и косых мышц живота определяется дополнительное солидное образование (саркома? эндометриоз передней брюшной стенки?). Проведенная компьютерная томография (КТ) не позволила установить окончательный диагноз, в заключении описаны признаки, напоминающие эндометриому передней брюшной стенки.

Дифференциально-диагностический поиск проводили с учетом клинических, лабораторных данных и дополнительных методов обследования. Соответствующие данные приведены в таблице.

Лапароскопическим доступом была проведена ревизия органов брюшной полости и малого таза, в ходе которой в толще внутренней косой и прямой мышц живота обнаружилось гладкостенное солидное опухолевидное образование 10,0×7,0×5,0 см с капсулой, которое исходило из левой круглой маточной связки.

Образование было отсечено от левой круглой связки матки, культя ее подшита к внутренней косой мышце живота. Произведено ушивание пахового канала с дубликатурой апоневроза наружной косой мышцы живота.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана из гинекологического стационара в удовлетворительном состоянии на пятые сутки.

Гистологическое исследование выявило узловой пролиферат, представленный хаотично переплетенными между собой преимущественно гладкомышечными волокнами с примесью соединительнотканых, без признаков клеточной атипии, с очагами гиалиноза стромы узла.

Гистологический диагноз: Неинкапсулированная инфильтрирующая фиброма фасциального или апоневротического происхождения. Десмоид.

Десмоидные опухоли представляют собой гистологически доброкачественные фиброзные новообразования. Эти опухоли являются агрессивными фиброматозами, исходящими из фасции и мышечного апоневроза, и характеризуются инфильтрирующим ростом [3]. Частота выявления составляет примерно 3,7 вновь выявленных случаев на миллион человек в год, часто ассоциированы с женским полом [4], терапией эстрогенами и хирургической травмой (1 из 4 случаев). Травма, особенно оперативная, может способствовать образованию десмоидных опухолей [5]. Десмоиды могут быть как экстраабдоминальными (плечевой пояс, туловище и нижние конечности), так и интраабдоминальными (в брюшной стенке, особенно от прямой и внутренней косой мышц), а также часть синдрома Гарднера (сочетание аденоматозных полипов с остеомами черепа и опухолями кожи).

Абдоминальная десмоидная опухоль обычно представляет собой твердое образование с нечеткими границами [8]. На поверхности разреза они песчаные, блестящие белые и трабекулярные, напоминающие рубцовую ткань. Гистологически десмоидные опухоли состоят из удлиненных фибробластов и миофибробластов [1–3, 7].

При ультрасонографии десмоидные опухоли проявляются как четкие образования с переменной эхогенностью. На КТ они визуализируются как гомогенные или гетерогенные гипо-, изо- или гиперинтенсивные по сравнению с затуханием мышц [2, 6, 8, 9].

Широкое удаление опухоли с реконструкцией дефекта – это «золотой стандарт» лечения. Брюшина, органы брюшной полости или смежные костные структуры, участвующие в опухолевом процессе, также должны быть подвергнуты резекции. Неполное удаление опухоли может привести к локальному рецидиву [1–4]. У десмоидных опухолей брюшной полости наблюдается значительно более низкая частота рецидивов (от 20% до 30%), и обычно они проявляются в течение шести месяцев после удаления. Лучевая терапия, химиотерапия и эндокринная терапия используются у пациентов с неоперабельными опухолями, локальными рецидивами [1, 2, 4, 5]. Метастатическая болезнь не характерна для десмоидной

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дифференциально-диагностические критерии верификации диагноза

Диагноз	Анамнез	Менструальный цикл	Интоксикация	Быстрый рост	Боль при пальпации	Проба Манту	УЗ-признаки
Десмоид передней брюшной стенки	Оперативные вмешательства в анамнезе	Не зависит	Не характерна	Не характерно	Не характерна, но возможна при инвазии в соседние органы	-	Четкий контур, однородное гипоэхогенное строение. Не имеет капсулы. В режиме доплера определяются единичные сосуды
Эндометриома передней брюшной стенки	Аденомиоз в анамнезе. Отсутствие родов. Аборты	Появление боли во время менструации	Не характерна	Не характерно	В период менструации	-	Эндометриоидное образование имеет округлую форму с выраженной эхопозитивной капсулой, содержит мелкодисперсную эхопозитивную взвесь на фоне жидкостного содержимого
Саркома тела матки	Анемия. Кахексия	Не зависит	Продуктами распада опухоли	Прогрессивный рост опухоли: >5 нед беременности за год	Боль свойственна, но может и отсутствовать	-	Эхографические маркеры саркомы: быстрый рост опухоли, нечеткий контур, дольчатое строение, зоны сниженной эхогенности в опухоли без признаков акустического усиления, анэхогенные включения, участки повышенной эхогенности, особенно в центральных отделах, неоангиогенез. Асцит
Дермоидная киста	Образование чаще всего диагностируют в детстве	Не зависит	Не характерна	Не характерно	Возможна при больших размерах кисты и сдавливании соседних органов	-	Однокамерная, гипоэхогенная киста с гиперэхогенными узелками внутри. Дермоид может содержать гиперэхогенные кальцификаты с акустической тенью позади, гиперэхогенные плавающие волосы, гиперэхогенный жир
Туберкулема	Туберкулез легких в анамнезе. Контакт с инфицированными туберкулезом	Не зависит	Выраженная (потеря аппетита, массы тела, лихорадка, ночные пот и диарея)	Не характерно	Возможна	+	Округлая, правильная форма туберкулемы. Структура неоднородная из-за множественных включений. Имеет четкую капсулу. Асцит

опухоли. Сообщается лишь о нескольких случаях злокачественной трансформации десмоидной опухоли, связанных с местным облучением. Сулиндак, индометацин [10, 11] и тамоксифен вместе с разновидностями противоопухолевых препаратов были использованы с переменным успехом для лечения этих пациентов.

ВЫВОДЫ

Болезненное при пальпации образование в проекции передней брюшной стенки с учетом возраста, пола пациента, наличия хирургических вмешательств, особенностей УЗ- и КТ-картины, тщательный дифференциальный диагноз – все

это помогает вовремя и правильно установить диагноз «десмоид». Широкое локальное удаление с реконструкцией дефекта – это «золотой стандарт» лечения. Полное хирургическое удаление десмоидных опухолей является наиболее эффективным методом лечения, иногда требующим удаления большей части вовлеченной в десмоидную опухоль передней брюшной стенки. После удаления десмоиды часто рецидивируют и в то же время не дают метастазов. Данный клинический случай указывает на важность правильного установления диагноза, составления наиболее оптимальной тактики лечения, проведения профилактики рецидивов.

Десмоїдна пухлина передньої черевної стінки у жінки (Клінічний випадок)

М.В. Макаренко, Д.О. Говсеєв, С.В. Грідчин, Н.Х. Ісаєва, І.В. Сокол, В.О. Берестовий, Р.М. Ворона

Desmoid tumor of the anterior abdominal wall in a female (Clinical case)

M.V. Makarenko, D.O. Govseyev, S.V. Gridchin, N.H. Isaeva, I.V. Sokol, V.O. Berestovoy, R.M. Vorona

Десмоїдні пухлини (які також називають «фіброматозний десмоїд») – це рідкісні, повільно зростаючі доброякісні та м'язоапонеуротичні пухлини. Незважаючи на те що цим пухлинам властивий інвазивний ріст, вони не є злоякісними. Найчастіше десмоїд спостерігається у жінок у період активного статевого життя, пов'язаний з вагітністю, пологами і перенесеними оперативними втручаннями.

Описаний клінічний випадок представляє інтерес з огляду на рідкісність патології і складнощі під час встановлення правильного діагнозу. Пацієнтка з перенесеною в анамнезі лапароскопічною міомектомією (2012 р.) готувалася до планового оперативного втручання з приводу ендометріоми передньої черевної стінки за результатами ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії. Після проведеного оперативного лікування остаточний діагноз був змінений, виходячи з даних гістологічного висновку.

Ключові слова: десмоїдна пухлина, пухлина черевної стінки, фіброїд.

Desmoid tumors (also called desmoids fibromatosis) are rare slow growing benign and musculoaponeurotic tumors. Although these tumors have a propensity to invade surrounding tissues, they are not malignant. These tumors are associated with women of fertile age, especially during and after pregnancy and postoperative surgeries.

Our clinical case is interesting because of the rarity of the pathology and the difficulties in setting the correct diagnosis. The patient, with a history of laparoscopic myomectomy (2012), was preparing for a routine surgery for the endometrioma of the anterior abdominal wall, according to the results of the ultrasound and computed tomography. After surgical treatment, the final diagnosis was changed, based on the histological findings.

Key words: desmoid tumor, abdominal wall tumor, fibroid.

Сведения об авторах

Макаренко Михайл Васильевич – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Говсеєв Дмитрій Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Грідчин Сергей Васильевич – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Ісаєва Наргіз Халитдиновна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Сокол Інна Вікторівна – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Берестовой Владислав Олегович – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

Ворона Роман Николаевич – Кафедра акушерства и гинекологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03027, г. Киев, проспект Валерия Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Casillas J., Sais G. J., Greve J. L., Iparraquirre M. C., and Morillo G. (1991). Imaging of intra- and extraabdominal desmoid tumors. *Radiographics*, vol. 11, no. 6, pp. 959–968.
- Economou, A., Pitta, X., Andreadis, E., Papapavlou, L., & Chrissidis, T. (2011). Desmoid tumor of the abdominal wall: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 5, 326.
- Fletcher C.D. (1998). Myofibroblastictumours: an update. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*, vol. 82, pp. 75–82.
- Jo V.Y., Fletcher C.D. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathol J RCPA*, 46 (2) (2014), pp. 95-104.
- Kriz J, Eich H, T, Haverkamp U, Seegenschmiedt M, H, Heide J, Bruns F, Mücke O, (2014). Radiotherapy is effective for Desmoid Tumors (Aggressive Fibromatosis) - Long-Term Results of a German Multicenter Study. *Oncol Res Treat*;37:255-260.
- Kumar V., Khanna S., Khanna A. K., and Khanna R. (2009). Desmoid tumors: experience of 32 cases and review of the literature. *Indian Journal of Cancer*, vol. 46, no. 1, pp. 34–39.
- Lahat G., Nachmany I., Itzkowitz E., Abu-Abaid S., Barazovsky E., Merimsky O. and Klauzner J. (2009). Surgery for sporadic abdominal desmoid tumor: is low/no recurrence an achievable goal?. *Israel Medical Association Journal*, vol. 11, no. 7, pp. 398–402.
- MA, J.-H., MA, Z.-H., DONG, X.-F., YIN, H., & ZHAO, Y.-F. (2013). Abdominal wall desmoid tumors: A case report. *Oncology Letters*, 5(6), 1976–1978.
- Mahim Koshariya, Samir Shukla, Zuber Khan, et al., (2013). Giant Desmoid Tumor of the Anterior Abdominal Wall in a Young Female: A Case Report, *Case Reports in Surgery*, vol., 4 pages, 2013.
- Mezhir JJ. The desmoid tumor: still an enigma. (2012) *J. Surg. Res.* 173(1), 46–48.
- Waddell W. R. and Gerner R. E. (1980). Indomethacin and ascorbate inhibit desmoid tumors, *Journal of Surgical Oncology*, vol. 15, no. 1, pp. 85–90.

Статья поступила в редакцию 04.06.2018

Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis

Part 1: Ovarian Endometrioma^{†‡}

Working group of ESGE, ESHRE and WES, Ertan Saridogan^{1*}, Christian M. Becker², Anis Feki³, Grigoris F. Grimbizis⁴, Lone Hummelshoj⁵, Joerg Keckstein⁶, Michelle Nisolle⁷, Vasilios Tanos⁸, Uwe A. Ulrich⁹, Nathalie Vermeulen¹⁰, and Rudy Leon De Wilde¹¹

¹Institute for Women's Health, University College Hospital, Reproductive Medicine Unit, Elizabeth Garrett Anderson Wing, London NW1 2BU, UK

²University of Oxford, Endometriosis CaRe Centre, Nuffield Department of Obstetrics and Gynaecology, John Radcliffe Hospital, Women's Centre, Oxford OX3 9DU, UK

³HFR Fribourg Hopital Cantonal, Department of Obstetrics and Gynecology, 1708 Fribourg, Switzerland

⁴Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, First Department of Obstetrics & Gynecology, Tsimiski 51 Street, 54623 Thessaloniki, Greece

⁵World Endometriosis Society, London N1 3JS, UK

⁶Landeskrankenanstalten-Betriebsgesellschaft (KABEG) and Landeskrankenhaus Villach, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, 9500 Villach, Austria

⁷Department of Obstetrics and Gynecology, Hôpital de la Citadelle, BE-4000 Liège, Belgium

⁸Department of Obstetrics and Gynecology, Aretaio Hospital, 2024 Nicosia, Cyprus

⁹Martin-Luther Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology/Endometriosis Center, 14193 Berlin, Germany

¹⁰ESHRE, Central Office–Meerstraat 60, BE-1852 Grimbergen, Belgium

¹¹Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, University Hospital for Gynecology, DE-26129 Oldenburg, Germany

*Correspondence address. Institute for Women's Health, University College Hospital, Reproductive Medicine Unit, Elizabeth Garrett Anderson Wing, London NW1 2BU, UK. E-mail: ertan.saridogan@uclh.nhs.uk

Submitted on July 28, 2017; editorial decision on September 15, 2017; accepted on September 16, 2017

Human Reproduction Open, pp. 1–6, 2017 doi:10.1093/hropen/hox016

Адаптировано – С.А. Шурляк

Study question: What does this document on the surgical treatment of endometriosis jointly prepared by the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE), ESHRE, and the World Endometriosis Society (WES) provide?

Summary answer: This document provides recommendations covering technical aspects of different methods of surgery for endometriomas in women of reproductive age.

What is already known: Endometriomas (ovarian endometriotic cysts) are a commonly diagnosed form of endometriosis, owing to the relative ease and accuracy of ultrasound diagnosis. They frequently present a clinical dilemma as to whether and how to treat them when found during imaging or incidentally during surgery. Previously published guidelines have provided recommendations based on the best available evidence, but without technical details on the management of endometriosis.

Study design size, duration: A working group of ESGE, ESHRE and WES collaborated on writing recommendations on the practical aspects of endometrioma surgery.

Participants/materials, setting, methods: This document focused on endometrioma surgery. Further documents in this series will provide recommendations for surgery of deep and peritoneal endometriosis.

Main results and the role of chance: The document presents general recommendations for surgery of endometrioma, and specific recommendations for cystectomy, ablation by laser or by plasma energy, electrocoagulation and a combination of these techniques applied together or with an interval between them.

Limitations reasons for caution: Owing to the limited evidence available, recommendations are mostly based on clinical expertise.

Wider implications of the findings: These recommendations complement previous guidelines on the management of endometriosis.

Study funding/competing interests: The meetings of the working group were funded by ESGE, ESHRE and WES. C.B. declares to be a member of the independent data monitoring committee for a clinical study by ObsEva, and receiving research grants from Bayer, Roche Diagnostics, MDNA Life Sciences, and Volition. E.S. received honoraria for provision of training to healthcare professionals from Ethicon, Olympus and Gedeon Richter. The other authors declare that they have no conflict of interest.

Trial registration number: NA.

Keywords: endometriosis / laparoscopy / surgery / endometrioma / cystectomy / ablation / electrocoagulation.

[†]ESHRE pages content is not externally peer reviewed. This manuscript has been approved by the Executive Committee of ESHRE.

[‡]This paper has been approved by the Executive Committees of the ESGE and WES.

This article has been co-published with permission in *HROpen* and *Gynecological Surgery*.

©The Author 2017. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial reproduction and distribution of the work, in any medium, provided the original work is not altered or transformed in anyway, and that the work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

WHAT DOES THIS MEAN FOR PATIENTS?

This paper was produced by a European working group looking at the different types of surgery for endometriosis, a common condition where tissue, which is similar to the lining of the womb, is found elsewhere in the body.

The working group looked specifically at how best to treat a type of ovarian cyst called an endometrioma, which can occur in women who have endometriosis. Drug therapies may be used to treat endometriosis, but when endometriomas are found and need treatment, surgery is often used. There are risks associated with surgery as it can damage the follicles in the ovaries and reduce fertility.

The working group looked at the main types of surgery which are used to treat endometriomas in women who may want to have children in the future. They considered cystectomy, where the cyst is cut out, ablation, where the cyst lining is removed by using a laser beam or plasma energy, and electrosurgery, where an electric current is used. They also looked at the effectiveness of combining different types of surgery.

The paper discusses in detail how different types of surgery should be performed taking potential risks into consideration and stresses that careful planning is essential to ensure the best outcomes.

Introduction

Endometriosis is a common inflammatory condition affecting women, mostly during their reproductive years (Burney and Giudice, 2012). Endometriosis can be asymptomatic, but associated symptoms include abdominal pain, painful periods, dyspareunia, dyschezia and infertility. As such, endometriosis not only has a significant impact on the lives of millions of women and their families, but also is associated with an enormous socioeconomic burden (Nnoaham et al., 2011; Simoens et al., 2012).

It is generally accepted that endometriosis presents in three different entities, which are frequently found together: peritoneal lesions, deep endometriosis and ovarian endometriotic cysts (endometriomas) (Nisolle and Donnez, 1997). Endometriomas are probably the most commonly diagnosed form of endometriosis because of the relative ease and accuracy of ultrasound diagnosis. Although their exact prevalence and incidence are not known, they have been reported in 17–44% of women with endometriosis (Busacca and Vignali, 2003). The presence of ovarian endometriomas has been reported as being a marker for deep endometriosis (Redwine, 1999) and multifocal deep vaginal, intestinal and ureteric lesions (Chapron et al., 2009).

The pathogenesis of endometriomas remains contentious, with a variety of theories proffered, including: invagination and subsequent collection of menstrual debris from endometriotic implants, which are located on the ovarian surface and adherent peritoneum (Hughesdon, 1957; Brosens et al., 1994); colonization of functional ovarian cysts by endometriotic cells (Nezhat et al., 1992); coelomic metaplasia of the invaginated epithelial inclusions (Nisolle and Donnez, 1997).

Endometriomas frequently present a clinical dilemma as to whether and how to treat them when found during imaging. Overall, currently available treatment options for all types of endometriosis include oestrogen suppression, progestins, surgery or a combination of these (Giudice, 2010). Surgical treatment is the mainstay of endometrioma management when treatment is required, aimed at the elimination of endometriotic tissue, to provide sufficient tissue for histological assessment, and to preserve a maximum amount of normal ovarian tissue (where fertility is desired and/or risk of menopause is to be avoided). It has been shown that surgical treatment of endometriotic cysts is associated with the unintentional removal or destruction of ovarian follicles, which can be objectified by a measurable post-operative reduction in serum antimüllerian hormone (AMH)

levels or antral follicle count (AFC) on ultrasound (Somigliana et al., 2012; Ata and Uncu, 2015).

Materials and Methods

Previously published guidelines have provided recommendations on the management of endometriosis, based on the best available evidence (Johnson et al., 2013; Dunselman et al., 2014; Ulrich et al., 2014). However, these guidelines were not intended to provide recommendations on the technical details of surgical procedures. Therefore, the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE), the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), and the World Endometriosis Society (WES) have formed a working group to provide a series of recommendations on the practical aspects of the different surgical procedures for the treatment of endometriosis.

This document is the first in a series of recommendations covering technical aspects of different methods of surgery for different entities of endometriosis, and will focus on endometriomas in women of reproductive age; recommendations dealing with other forms of endometriosis will be addressed in separate subsequent publications. These recommendations should be read in conjunction with the aforementioned evidence-based guidelines on the clinical management of endometriosis.

Owing to the scarcity of evidence, these recommendations are mostly based on expert opinion on best clinical practice. The techniques described here may have different levels of efficacy in achieving individualized management goals; hence background factors such as the woman's age, her symptoms (pain, infertility), primary aim of the treatment (eliminating/improving pain, improving fertility, ruling out malignancy), ovarian reserve, unilaterality/bilaterality, number and size(s) of the cyst(s), associated conditions (deep endometriosis, uterine or ovarian abnormalities, and in infertile couples: tubal status and male factor), and history of previous surgery (i.e. recurrence) will need to be taken into consideration when a decision for surgery is made and the type of technique is chosen.

In addition to the recommendations, the working group has set up a web platform with videos on the different options available for surgery of ovarian endometrioma. The web platform is accessible through the following link (<https://www.eshre.eu/surendo>) or via the ESGE, ESHRE and WES websites.

Recommendations*Anatomical considerations*

Endometriomas are frequently stuck densely to surrounding structures such as the ipsilateral pelvic side-wall, the fallopian tube, the posterolateral uterus and the bowel. As part of preoperative planning, the surgeon should consider the possibility of hydro-ureters and asymptomatic hydronephrosis. The ureter enters the small pelvis by crossing the iliac vessels, and then courses anteriorly in the peritoneum of the pelvic side-wall directly under the ovary. Ovaries with endometriotic cysts are usually adherent to the ovarian fossa, where the ureter may also be involved in the disease. Occasionally, ureteric obstruction can be seen at this point. This will need to be taken into account during surgery.

The ovary receives its blood supply from two sources: the ovarian artery, which arises from the abdominal aorta below the renal artery and laterally approaches the ovary through the suspensory ovarian (infundibulopelvic) ligament; and an anastomosis between the ovarian artery and the ascending branch of the uterine artery/tubal artery in the ovarian ligament. Thus, the larger intra-ovarian vessels are found in the anterolateral aspect of the ovary—the hilum at the insertion of the mesovarium. The surgeon needs to be aware of this and, in particular for endometrioma involving that area, has to possess the skills to avoid excessive bleeding which might lead to destruction of healthy ovarian tissue through cauterization and disruption of ovarian blood supply.

General recommendations

- Assess the possible extent of disease, and the size, number, and location (unilateral or bilateral) of the ovarian endometriotic cysts before surgery. Meticulous preoperative planning is part of the procedure and should include:

- a bimanual examination to check adnexal masses and endometriotic nodules;
- pelvic ultrasound (and/or MRI) to determine
- the number, size, and location (unilateral or bilateral) of the cysts,
- presence of endometriotic nodules,
- extent of Pouch of Douglas obliteration,
- presence of hydronephrosis,
- presence of hydrosalpinx;
- ovarian reserve tests (AFC, AMH) when future fertility is a concern.

- Assess serum tumour markers in case of suspicion of malignancy at imaging, as this may be helpful to exclude malignancy. The risk of unexpected malignancy is small, but may need to be taken into consideration. The accuracy of serum tumour markers may be limited as some of these are raised in the presence of endometriosis (Nisenblat et al., 2016).

- Obtain appropriate consent from the woman before surgery. She should be fully informed of all possible risks associated with the surgical procedure, including general risks of laparoscopic surgery, a potentially reduced ovarian reserve, and the (albeit small) risk of loss of the ovary and consequences thereof. Although still controversial, the woman should also be informed about the possibility of preoperative freezing of oocytes, especially in case of bilateral disease (Somigliana et al., 2015).

- Refer the woman to a centre of expertise where the necessary surgical expertise is available, if the surgery cannot be performed or completed safely (Johnson et al., 2013).

- Handle the ovarian tissue as atraumatically as possible.

- Be aware of the risk of damage to ovarian reserve in endometrioma surgery. Fertility preservation should be considered when the reserve is already compromised.

- Consider using anti-adhesion measures such as oxidized regenerated cellulose, polytetrafluoroethylene surgical membrane, and hyaluronic acid products, as these may be beneficial in reducing postoperative adhesion formation (Dunselman et al., 2014; Ulrich et al., 2014). Ovarian suspension could be an alternative method of adhesion prevention (Hoo et al., 2014).

Initial stages of laparoscopic surgery for ovarian endometriomas

- Inspect the pelvic organs, upper abdomen and appendix.

- Obtain peritoneal washings and biopsies before mobilizing the ovary with endometrioma in the presence of clinically relevant ascites, suspicious peritoneal lesions or ovarian cysts of abnormal appearance. However, for a presumed endometrioma, peritoneal washing is not routinely recommended.

- Consider using three laparoscopic working ports as these may facilitate surgery.

- Separate the ovary with endometrioma from the pelvic side-wall, where it is usually adherent to, by adhesiolysis. This usually results in drainage of the endometrioma. It is important to visualize the ureter at this stage to avoid damage, as the ovary may be adherent to it. In the presence of dense adherence, start the surgery by dissecting the ureter from the healthy tissue proximal to the adherence point. Endometriotic tissue on the pelvic side-wall will need to be removed as well (this will be covered in the subsequent recommendation on the treatment of peritoneal endometriosis).

- Where the cyst ruptures, extend the opening in the cyst wall adequately to expose the cyst cavity. Multiple incisions and excessive opening should be avoided to prevent damaging the

ovarian cortex, functional ovarian tissue, and the hilum. Where feasible, the cyst may be turned inside out to facilitate further treatment.

- When the ovary is not adherent, the incision should ideally be over the thinnest part of the ovarian endometriotic surface or, if this is not visible, on the antimesenteric border.

- Irrigate and inspect the cyst cavity to rule out malignancy. Any suspicious area should be biopsied for histological confirmation of any diagnosis.

- If suspicious for malignancy, local guidelines for further management should be followed.

- Irrigate and aspirate thoroughly to check for haemostasis and to remove any remaining cyst fluid or blood clots from the abdominal- pelvic cavity.

The following options are available for conservative surgical treatment

of ovarian endometrioma:

- cystectomy,
- ablation by laser or by plasma energy, or
- electrocoagulation.

These methods, the combined technique, and the two or three-step approach are described below.

Cystectomy

- After mobilization of the ovary and drainage of the cyst, make an incision to reveal the cleavage plane; this may be either on the edge of the cyst opening or a central incision, which divides the cyst into two halves. With both approaches, the incision should be away from the blood vessels in the hilum/ meso-ovarium. The use of cold cut at the edge of the cyst opening may assist in identifying the cleavage plane.

- To aid dissection and identification of the cyst wall, saline or diluted synthetic vasopressin solution (0.1-1 unit/ml) may be injected under the cyst capsule. The diluted synthetic vasopressin injection has the additional advantage of reduced bleeding during cyst removal. Synthetic vasopressin is not available in all countries and, although rare, may cause intraoperative cardiovascular complications including bradycardia and hypertension.

- In some cases, a cleavage plane may not easily be identified after the ovarian incision. In such cases, it may be better to take a small part of the cyst wall for histological diagnosis and then use an ablation method, rather than risking damage to the ovary from persistent attempts to perform cystectomy.

- Once the cleavage plane is identified, use gentle traction and countertraction with appropriate instruments to dissect the cyst capsule from the ovarian parenchyma. Traction and countertraction may be effective during the initial part of the dissection. Avoid use of excessive force to separate a highly adherent cyst from the ovary, as this will likely cause tearing of ovarian tissue, excessive bleeding, plus the need for coagulation or diathermy, and thus further damage normal ovarian tissue.

- Careful identification of the cleavage plane and precise spot bipolar coagulation is the key to achieve haemostasis, to prevent unnecessary damage to healthy tissue, and to avoid blind or excessive diathermy.

- Ensure final haemostasis after complete removal of the cyst capsule. Bipolar coagulation, suturing, or intra-ovarian haemostatic sealant agents may also be used for this purpose. It is important to avoid damaging the major blood supply at the hilum coming in from the ovarian and infundibulopelvic ligaments at this stage.

- After removal of large endometriomas, it may be necessary to reconstruct the ovary and achieve haemostasis with monofilament sutures. For small endometriomas, suturing is often not required as the ovarian opening usually approximates spontaneously. If a suture is used, it should ideally be placed inside the ovary, as the exposed suture may be prone to adhesion formation.

- Small cyst walls may be divided and retrieved directly through a port. Large cyst walls can be removed in a specimen retrieval bag. Posterior colpotomy is very rarely used for retrieval of endometriomas.

Laser ablation

- Ablate the entire inner surface of the cyst wall using the laser beam. Power settings of 30–55 W for CO₂ laser beam and 6–10 W for CO₂ fibre (based on animal data) are usually used. The laser should be on the ablate function to widen the beam (e.g. 'defocus' or 'sur-giscan'). The laser should be applied in such a mode that it can ablate the tissue while preserving the underlying healthy tissue.

- Aim to vaporize the endometriotic cyst lining only until haemosiderin pigment-stained tissue is no longer visible (until the colour changes from reddish to yellow-white). The entire depth of the cyst capsule does not need vaporization, as endometriotic tissue is present only superficially.

- The use intermittent irrigation to maintain good visibility and to remove carbon debris.

Ensure the border of the cyst opening is completely vaporized.

Plasma energy ablation

- Ablate the entire inner surface of the cyst wall using plasma energy in coagulation mode set at 10 to 40, at a distance averaging 5 mm from the tip of the hand piece (Roman et al., 2011,2013).

- Aim to vaporize the endometriotic cyst lining only until haemosiderin pigment-stained tissue is no longer visible (until the colour changes from reddish to yellow-white). The entire depth of the cyst capsule does not need vaporization, as endometriotic tissue is present only superficially.

- Take care to treat all areas and to ablate the edges of the invagination site.

- When cyst eversion is not feasible, expose the cyst interior progressively to apply the plasma at an angle perpendicular to the inner surface of the cyst.

Electrocoagulation

Electrosurgery is widely used for the treatment of ovarian endometrioma. Coagulation modes with different techniques and electrodes lead to different voltage levels, including modulation of high frequency (HF) current with soft coagulation, forced coagulation or spray coagulation. These various application modes result in different effects on the target tissue and cause different degrees of tissue damage (Fig. 1).

- Coagulate the cyst lining systematically using bipolar forceps. The power setting depends on the generator and type of forceps used, but a 25-40 W setting is frequently used. It is advisable to start at a lower power setting and adjust it depending on the effectiveness of coagulation achieved. The key point is to use very short coagulation times to minimize ovarian tissue damage, as the depth of the destruction can be difficult to judge.

- Monopolar energy may be used in selected areas where there is fibrotic endometriotic tissue located at the hilum. A power setting of 15-20 W is frequently used.

- Tissue damage tends to be deeper than with laser and plasma energy ablation, hence the ovary should be cooled frequently with irrigation fluid.

Combined technique

A combined technique using both excision and ablation can be used to prevent excessive bleeding and ovarian tissue removal/damage from the ovarian hilum, particularly for larger endometriomas.

- Open and drain the cyst followed by identification of the cleavage plane, as described above.

- Strip 80-90% of the cyst wall and perform a partial cystectomy, as described above, up to the ovarian hilum. Laser,

Electrosurgery application

The thickness of the capsule of an endometrioma can be up to 3.0 mm and varies between cysts, but may also change within the same cyst. During the application of HF energy for destruction of an endometriotic lesion by a thermal effect, it is difficult to assess the changes in the tissue. Whereas the impact on superficial tissue may be visible by change of colour and vaporisation, coagulation of deeper structures is more difficult to observe.

The surgeon needs to be aware of the exact HF effect of each instrument and various application forms. Coagulation or vaporisation of the ovarian cyst should inactivate endometriotic lesions superficially and respect the underlying tissue. Uncontrolled application of heat or deep coagulation may result in destruction of healthy tissue, primordial follicles and/or blood supply of the ovary, with severe consequences for ovarian function.

Monopolar energy

CuWng current is unmodulated alternating current, and vaporises or cuts the tissue for superficial ablation and deeper coagulation effect. *Coagulation current* is modulated alternating high voltage current and has a higher thermal spread, which leads to deeper coagulation of the tissue. *Blended current* is a mixture of cuffing and coagulation currents, and is generated by altering the time that the current is applied.

The more concentrated the energy, the greater is the thermodynamic effect. Current density depends on the size of the electrode (a smaller electrode may require a lower power setting). Use of monopolar diathermy, with a low power setting and small contact surface, provides better control of the tissue effect.

Argon beam coagulation

With this instrument, ionised argon gas carries electrons from the electrode to the tissue. The gas stream produces a monopolar tissue effect depending on the diameter of the beam and the distance between the beam and the target. The tissue effect is similar to that achieved by monopolar coagulation, but allows treatment of wider superficial areas.

Bipolar energy

Bipolar diathermy is a very useful technique to coagulate endometriosis in a safer way than monopolar diathermy. The current passes across the tissue between the two jaws of the instrument. The tissue temperature could be up to 300-400°C at the point of maximum current flow. The penetration into the tissue can be up to 10 -12 mm, depending on the power setting and the application time.

Figure 1 Principles of electrosurgery for endometrioma.

plasma energy, or bipolar can then be applied to treat the remaining endometriotic tissue (10-20%).

- Suturing of the ovary may be considered, to restore anatomy.

Two- or three-step approach for large endometriomas

For large endometriomas, a two- or three-step procedure can be considered.

- The first step involves opening and draining the endometrioma as described in the initial stages section.

- Inspect the cyst cavity and take a biopsy.

- Following this initial step, administer GnRH agonist (GnRHa) therapy for 3 months, during which time the thickness of the cyst wall significantly decreases, with atrophy and reduction in stromal vascularization of the cyst (Donnez et al., 1996).

• Complete the surgery with a second laparoscopy in the form of either cystectomy, CO₂ vaporization, bipolar diathermy, or plasma ablation of the cyst wall lining.

Although women have to undergo two invasive procedures, the potential benefit is that this may facilitate the management of larger ovarian endometriomas, reduce recurrence rates, and limit decrease in ovarian reserve.

Further considerations

Laparotomy is rarely indicated for benign ovarian endometriomas, regardless of the diameter of the cyst and/or the associated adhesions (Johnson *et al.*, 2013). If the procedure is too difficult to perform by laparoscopy, it is better to stop the procedure after the drainage of the endometrioma(s), prescribe GnRHa for 3 months, and re-operate 3-6 months later. Alternatively, the woman may be referred to a centre with the necessary surgical expertise (Johnson *et al.*, 2013).

Oophorectomy may be considered after careful discussion with the woman, particularly in the presence of recurrent or large unilateral endometriomas, or suspicion of potential malignancy. Informed consent, as described above, needs to be obtained in all cases, and fertility concerns need to be discussed.

REFERENCES

- Ata B, Uncu G. Impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27:235-241.
- Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994;61:1034-1038.
- Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2012;98:511-519.
- Busacca M, Vignali M. Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15:321-326.
- Chapron C, Pietin-Vialle 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.
- Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 1996; 11:641-646.
- Dunselman GA, Vermeulen N, 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.
- Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010;362:2389-2398.
- 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.
- Hughesdon PE. The structure of endometrial cysts of the ovary. *J Obstet Gynaecol BrEmp* 1957;64:481-487.
- Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier C. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28:1552-1568.
- 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.
- Nisenblatt V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, Mol BW, Johnson N, Hull ML. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD012179. doi: 10.1002/14651858.CD012179.
- 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.
- Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, 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 e368.
- Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 1999;72:310-315.
- Roman H, Auber M, Bourdel N, Martin C, Marpeau L, Puscasiu L. Post-operative recurrence and fertility after endometrioma ablation using plasma energy: retrospective assessment of a 3-year experience. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:573-582.
- Roman H, Auber M, Mokdad C, Martin C, Diguët 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.
- Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, Brodzky 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.
- Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Vignano 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.
- Somigliana E, Vignano 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.
- Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, Keckstein 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. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014;74:1104-1118.

Acknowledgements

The working group acknowledges Dr Gerard Dunselman for his contribution in shaping the project, Dr Alan Lam and Dr Michel Canis for their valuable input and improvements to the text, and Dr Horace Roman for providing video material. The working group also thanks the clinicians that participated in the stakeholder review for their critical and constructive remarks.

Authors' roles

E.S. was the leading author and wrote the draft of the document. N.V. provided methodological and organizational support. All other authors contributed equally in discussing the recommendations until consensus.

Funding

The meetings of the working group were funded by European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), and the World Endometriosis Society (WES).

Conflict of interest

C.B. declares to be a member of the independent data monitoring committee for a clinical study by ObsEva, and receiving research grants from Bayer, Roche Diagnostics, MDNA Life Sciences and Volition. E.S. received honoraria for provision of training to healthcare professionals from Ethicon, Olympus and Gedeon Richter. The other authors declare that they have no conflict of interest.

Руководство для лечения пациентов с раком шейки матки

Европейское общество гинекологической онкологии / Европейское общество радиотерапии и онкологии / Европейское общество патологии

David Cibula, MD, Richard Pötter, MD, François Planchamp, MSc, Elisabeth Avall-Lundqvist, MD, Daniela Fischerova, MD, Christine Haie Meder, MD, Christhardt Köhler, MD, Fabio Landoni, MD, Sigurd Lax, MD, Jacob Christian Lindegaard, MD, Umesh Mahantshetty, MD, Patrice Mathevet, MD, W. Glenn McCluggage, MD, Mary McCormack, MD, Raj Naik, MD, Remi Nout, MD, Sandro Pignata, MD, Jordi Ponce, MD, Denis Querleu, MD, Francesco Raspagliesi, MD, Alexandros Rodolakis, MD, Karl Tamussino, MD, Pauline Wimberger, MD, and Maria Rosaria Raspollini, MD

Int J Gynecol Cancer 2018;28: 641Y655

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурняк

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29688967>

Цели этого руководства заключаются в улучшении и гомогенизации лечения пациентов с раком шейки матки в рамках многопрофильной практики. Эти рекомендации предназначены для использования онкогинекологами, гинекологами, хирургами, специалистами радиационной медицины, патологоанатомами, клиническими онкологами, радиологами, врачами общей практики, группами по паллиативной помощи и смежными специалистами в области здравоохранения. Рекомендации предназначены для всесторонней организации, лечения и последующего наблюдения за пациентами с раком шейки матки. Рекомендации включают лечение бесплодия (FST); стадий T1a, T1b1 / T2a1, клинически скрытого рака шейки матки, диагностированного после простой гистерэктомии; раннего и местно-распространенного рака шейки матки; первичной метастатической болезни; рака шейки матки во время беременности (CCIP) и рецидивирующего заболевания. Описаны характеристики отчета патологоанатомической службы, который представляет собой ключевой компонент в лечении пациентов с раком шейки матки. Определены принципы текущей лучевой терапии рака шейки матки. Эти рекомендации не включают лечения нейроэндокринных карцином, сарком и других редких гистологических подтипов. Они также не включают какой-либо экономический анализ стратегий лечения.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ

Эти руководства являются консенсусом авторов относительно их взглядов на принятые в настоящее время подходы к лечению. Ожидается, что любой врач, применяющий или консультирующий с этими рекомендациями, будет использовать независимое медицинское заключение в контексте отдельных клинических обстоятельств для определения лечения или ухода за любым пациентом. Это руководство и его принципы не делают никаких заявлений и не дают гарантий какого-либо характера относительно их содержания или использования и отказывают в какой-либо ответственности за их применение или использование каким-либо образом.

МЕТОДЫ

Руководство было разработано с использованием пятиэтапного процесса, определенного Руководящим комитетом Европейского общества гинекологической онкологии (ESGO). Сильные стороны этого процесса включают создание многодисциплинарной международной группы разработки, использование научных данных и / или международного экспертного консенсуса в поддержку руководства и использование международного процесса внешней экспертизы (врачей и пациентов). Этот процесс разработки включал

в себя 3 совещания международной группы развития под председательством проф. Дэвида Сибулы (Карлов университет, Прага, Чешская Республика), проф. Рихарда Поттера (Венский медицинский университет, Вена, Австрия) и проф. Марии Розарии Расколлин (Университетская больница, Careggi, Флоренция, Италия).

Шаг 1: Назначение многопрофильной международной группы развития

Европейское общество гинекологической онкологии / Европейское общество радиотерапии и онкологии (ESTRO) / Европейское общество патологии (ESP) назначили практикующих врачей, которые участвуют в лечении больных раком шейки матки и продемонстрировали лидерство в клиническом лечении пациентов при помощи исследований, административных обязанностей и / или членством в рабочей и экспертной комиссии. Цель состояла в том, чтобы собрать многодисциплинарную группу. Поэтому было важно включить специалистов из соответствующих дисциплин (хирургия, онкология, патология, радиология, гинекология, радиационная медицина), чтобы внести вклад в обоснованность и аргументированность руководства. Эксперты многодисциплинарной международной группы должны были заполнить декларацию формы заинтересованности и оперативно информировать совет ESGO, если в ходе работы произошли какие-либо изменения в раскрываемой информации.

Шаг 2: Определение научных доказательств

Чтобы убедиться, что эти рекомендации были основаны на доказательствах, была пересмотрена и критически оценена текущая литература. Систематический обзор литературы по соответствующим исследованиям, опубликованным в период с января 1997 года по январь 2017 года, проводился с использованием базы данных MEDLINE (Дополнительное приложение 1, <http://links.lww.com/IGC/A663>). Поиск литературы ограничивался публикациями на английском языке. Приоритет отдавался качественным систематическим обзорам, мета-анализам и рандомизированным контролируемым исследованиям, но также принимались во внимание исследования с более низкими уровнями доказательств.

Стратегия поиска исключала редакционные статьи, письма и исследования in vitro. Список ссылок каждой идентифицированной статьи рассматривался с целью поиска других потенциально релевантных статей. Библиография также была укомплектована дополнительными ссылками, представленными международной группой разработчиков. Был проведен еще один библиографический поиск для выявления предыдущих инициатив с использованием систематического

поиска литературы в базе данных MEDLINE (без ограничений на период поиска) и библиографический поиск с использованием выбранных веб-сайтов, основанных на доказательной медицине (Дополнительное приложение 2, <http://links.lww.com/IGC/A664>). После отбора и критической оценки статей, полный список ссылок которых имеется на веб-сайте ESGO, была составлена сводка научных данных.

Шаг 3: Разработка рекомендаций

Многодисциплинарная группа экспертов разработала рекомендации для диагностики, лечения бесплодия (FST); стадий T1a, T1b1 / T2a1, клинически скрытого рака шейки матки, диагностированного после простой гистерэктомии; раннего и местно-распространенного рака шейки матки; первичной метастатической болезни; рака шейки матки во время беременности (CCIP) и рецидивирующего заболевания. Если подход был сочтен приемлемым, но не был анонимно и единогласно признан клиническим стандартом, основанным на критериях, было дано указание, что он все еще подлежит обсуждению и / или оценке. В отсутствие каких-либо четких научных данных суждение основывалось на профессиональном опыте и консенсусе группы разработчиков. Надежность и качество доказательств, приведенных в этой статье, были оценены в соответствии с шотландской системой межвузовских стандартов классификации сетей (таблица 1). Оценка принципов лучевой терапии и принципов оценки патологий в соответствии с этой системой классификации является сложной задачей и выходит за рамки этих рекомендаций.

Шаг 4: Внешняя оценка рекомендаций

ESGO / ESTRO / ESP консультировались с большой группой практикующих врачей, которые участвуют в лечении пациентов с раком шейки матки. Также были включены пациенты с раком шейки матки. Цель состояла в том, чтобы собрать многодисциплинарную группу; 159 международных рецензентов были независимы от многодисциплинарной группы экспертов. Международным рецензентам было предложено оценить каждое руководство в соответствии с их релевантностью и выполнимостью в клинической практике (только для врачей). Проводились количественные и качественные оценки руководств. Пациентов просили качественно оценить каждое руководство (в зависимости от их опыта, предпочтений, чувств и т. д.).

Шаг 5: Интеграция комментариев международных рецензентов

Ответы 159 внешних рецензентов были объединены и обсуждены международной группой разработчиков для завершения разработки руководств. Полный отчет для лечения пациентов с раком шейки матки содержит исчерпывающий обзор литературы (с указанием уровня доказательности), обоснования выбранных рекомендаций (с указанием классификации рекомендаций) и алгоритмы. Полный отчет доступен в Интернете по адресу: Веб-сайты ESGO / ESTRO / ESP (<https://guidelines.esgo.org/>, <https://www.estro.org/>, <https://www.esp-pathology.org/publications/guidelines.html>, <https://www.esp-pathology.org/working-groups/esp-working-groups/gynecologic-pathology.html>).

Таблица 1

Классификация уровней доказательств	Класс рекомендаций
1++ Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с очень низким риском систематической ошибки	[A] По крайней мере, один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование, которое оценивается как 1++ и непосредственно применимо к целевой популяции. Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований или совокупность доказательств, состоящая главным образом из исследований, оцениваемых как 1+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов
1+ Хорошо проведенные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематической ошибки	[B] Совокупность доказательств, в том числе исследования, оцененные как 2++, непосредственно применимых к целевой популяции и демонстрирующих однородность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 1++ или 1+
1- Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки	[C] Совокупность доказательств, в том числе исследований, оцененных как 2+, непосредственно применимых к целевой группе населения и демонстрирующих общую согласованность результатов; или Экстраполированные данные исследований, оцененных как 2++
2++ Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований, или исследования случай-контроль или когортные исследования высокого качества с очень низким риском ошибочных выводов, предвзятости или случайности и высокой вероятностью причинно-следственных отношений	[D] Уровень доказательности 3 или 4; или Экстраполированные данные исследований, оцениваемых как 2+
2+ Правильно проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования с низким риском ошибочных выводов или случайности и средней вероятностью причинно-следственных отношений	✓ Рекомендации по улучшению клинической практики, основаны на клиническом опыте группы разработчиков руководства
2- Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском влияния случайности и значительным риском отсутствия причинно-следственных отношений	
3 Неаналитические исследования, например, сообщения о случае, серии случаев	
4 Мнение эксперта	

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Планирование лечения должно проводиться на междисциплинарной основе (как правило, на консилиуме) и на основе всестороннего и точного знания прогностических и прогнозирующих факторов для онкологических исходов, заболеваемости и качества жизни.

Пациентов следует тщательно проконсультировать по предлагаемому плану лечения и потенциальным альтернативам, включая риски и преимущества всех вариантов.

Лечение должно проводиться специальной группой специалистов по диагностике и лечению гинекологических раковых заболеваний.

СТАДИРОВАНИЕ

Классификация TNM и Международной федерации гинекологии и акушерства

- Пациенты с раком шейки матки должны быть разделены в соответствии с классификацией TNM. Определение клинической стадии заболевания (Международная федерация гинекологии и акушерства [FIGO]) также должно быть документировано.
- TNM должен основываться на соотношении различных модальностей (интеграция физического обследования, визуализации и патологии) после обсуждения на многодисциплинарном форуме (класс С).
- Метод, используемый для определения статуса опухоли (Т), статуса лимфатических узлов (N) и системного статуса (M), то есть клинического (c), визуализации (i) и / или патогистологического (p), следует регистрировать.
- Метастазы в лимфатические узлы следует классифицировать в соответствии с классификацией TNM (см. ПРИНЦИПЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ).

Прогностические факторы

- Надлежащая документация по следующим основным прогностическим факторам, связанным с опухолью (класс А):
- Стадирование TNM и FIGO, включая максимальный размер опухоли и подробное описание экстрацервикального распространения опухоли и вовлечение лимфоузлов (число, размер, местоположение).
- Патогистологический тип опухоли.
- Глубина цервикальной стромальной инвазии и минимальная толщина непораженной части шейки матки.
- Присутствие или отсутствие поражения лимфоузлов (LVSI).
- Наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

Местная клиническая и радиологическая диагностика

- Обследование таза и биопсия +/- кольпоскопия являются обязательными компонентами для диагностики рака шейки матки.
- Обязательным первоначальным клиническим обследованием для оценки размера опухоли таза и определения направления лечения является тазовая магнитно-резонансная томография (МРТ) (класс В). Эндовагинальный / трансректальный УЗИ является дополнительным вариантом, если оно проводится правильно обученным сонографом.
- Цистоскопия или ректоскопия могут рассматриваться как средства, обеспечивающие биопсию, если на МРТ или ультразвуке документируются подозрительные поражения мочевого пузыря или прямой кишки.

Оценка лимфоузлов и диагностика отдаленных поражений

- На ранней стадии (T1a, T1b1, T2a1) хирургическое / патогистологическое стадирование тазовых лимфати-

ческих узлов является критерием для оценки прогноза и лечения (кроме стадии T1a1 и без LVSI) (класс В).

- При локальном распространенном раке шейки матки (T1b2 и выше [кроме T2a1]) или в ранней стадии заболевания с подозрительными лимфатическими узлами при визуализации рекомендуется томография с позитронной эмиссией (PET-CT) и компьютерная томография грудной клетки / брюшной полости для оценки лимфоузлов и диагностика отдаленных поражений (класс В).
- Позитронно-эмиссионная томография является предпочтительным вариантом для планирования лечения до назначения химиолучевой терапии (класс В).
- Диссекцию парааортальных лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, можно рассматривать при локально распространенном раке шейки матки с отсутствием поражения парааортальных лимфатических узлов при визуализации с целью стадирования (класс В).
- Для подозрительных внематочных поражений следует рассматривать проведение биопсии, чтобы подтвердить или исключить метастатическое заболевание и избежать несоответствующего лечения. Биопсия True-Cut (core-cut) является более предпочтительным вариантом, чем аспирационная биопсия с тонкой иглой, поскольку она позволяет проводить гистологическую оценку ткани.

ЛЕЧЕНИЕ СТАДИИ T1a

Диагностика стадии T1a

- Диагностика рака T1a должна основываться на исследовании образца, проведенном специалистом-патологом. Лечение должно основываться на экспертном отчете патолога с точным измерением максимальных горизонтальных 2 измерений, глубины инвазии, состояния краев, сопутствующей патологии и надежной оценки LVSI.
- Петлевая или лазерная конизация предпочтительнее криогенной для женщин, желающих сохранить фертильность. Необходимо обеспечить максимальную осторожность, чтобы обеспечить неповрежденный (нефрагментированный) образец с минимальным термическим воздействием. Образец конуса должен быть направлен на изучение патологам.
- Хирургические края конуса должны быть свободными как от инвазивного, так и от преинвазивного заболевания (за исключением преинвазивного заболевания в эктоцервиксе) (класс С).

ЛЕЧЕНИЕ СТАДИИ T1a1

- Лечение пациентов со стадией T1a1 должно быть индивидуализировано в зависимости от возраста, стремления к сохранению фертильности, наличия или отсутствия LVSI.
- В случае наличия поражения краев (за исключением преинвазивного заболевания в эктоцервиксе) необходимо повторить конизацию, чтобы исключить более обширное инвазивное поражение.
- Стадирование лимфатических узлов не показано для стадии T1a1 у LVSI-отрицательных пациентов, но может быть рассмотрено при стадии T1a1 у LVSI-положительных пациентов. Биопсия лимфатических узлов (без дополнительной диссекции тазовых лимфатических узлов) является приемлемым методом стадирования лимфатических узлов (класс В).
- Конизацию можно рассматривать как окончательное лечение, поскольку гистерэктомия не улучшает результаты (класс С).

- Радикальные хирургические подходы, такие, как радикальная гистерэктомия или параметрэктомия, являются излишними для пациентов с заболеванием T1a1 (класс C).

ЛЕЧЕНИЕ СТАДИИ T1a2

- У пациентов со стадией T1a2 только конизация или простая гистерэктомия является адекватным лечением (класс C).
- Резекция параметриев не показана (класс C).
- Стадирование лимфатических узлов может рассматриваться для пациентов с отрицательным LVSI, но должно выполняться у пациентов с положительным LVSI. Представляется, что биопсия единственного лимфоузла (без дополнительной диссекции тазовых лимфатических узлов) является приемлемым методом стадирования лимфатических узлов (LN) (класс B).
- Проведение гистерэктомии не рекомендуется после консервативного лечения стадии T1a.

ЛЕЧЕНИЕ СТАДИЙ T1b1 / T2a1

Общие рекомендации

- Стратегия лечения должна быть направлена на предотвращение сочетания радикальной хирургии и лучевой терапии из-за самой высокой частоты заболеваемости после комбинированного лечения (класс B).
- Отсутствие поражений лимфатических узлов на радиологическом стадировании – хирургическое лечение
- Радикальная хирургия, выполняемая онкогинекологом, является предпочтительным методом лечения. Преимущество следует отдавать минимально инвазивным методам (класс B).
- Стандартная процедура для стадирования лимфатических узлов – систематическая тазовая лимфаденэктомия. Настоятельно рекомендуется провести биопсию дозорного лимфатического узла до тазовой лимфаденэктомии. Рекомендуются метод (класс B) – сочетание синего красителя с радиоколлоидом или использование только индоцианинового зеленого.
- Оценка лимфатических узлов должна быть выполнена в качестве первого этапа хирургического лечения. Рекомендуется интраоперационная оценка состояния лимфатических узлов (замороженная секция). Все дозорные узлы с обеих сторон таза и / или любые подозрительные лимфатические узлы должны быть отправлены для замороженной секции. Если дозорный узел не обнаружен, следует рассмотреть возможность интраоперационной оценки тазовых лимфатических узлов.
- Если интраоперационная оценка лимфатических узлов отрицательная или не выполнена, необходимо провести систематическую диссекцию лимфатических узлов таза. В настоящее время биопсия только дозорного узла не может быть рекомендована за пределами проспективных клинических исследований. Систематическая диссекция лимфатических узлов должна включать удаление лимфатической ткани из регионов с наиболее частым появлением положительных лимфатических узлов (дозорных узлов), включая obturatorную ямку, внешние подвздошные области, общие подвздошные области с двух сторон и пресакральную область. Дистальные внешние подвздошные лимфатические узлы (так называемые периферические подвздошные лимфатические узлы) следует избегать, если они не являются макроскопически подозрительными.
- Тип радикальной гистерэктомии (степень параметрической резекции типа A-C2) должен основываться на наличии прогностических факторов риска, выявленных до операции. Основными прогностическими факторами

для категоризации пациентов с высоким, промежуточным и низким риском неудачи лечения для онкологических исходов, являются размер опухоли, максимальная стромальная инвазия и LVSI. В хирургическом отчете должно присутствовать полное описание шаблона, используемого для радикальной гистерэктомии. В качестве инструмента рекомендуется использовать модификацию классификации Querleu–Morrow от 2017 года.

- Сохранение яичников следует предлагать пациентам в пременопаузе с плоскоклеточной карциномой и аденокарциномой обычного типа (ассоциированной с папилломавирусом человека [ВПЧ]). Следует рассмотреть двухстороннюю сальпингэктомию.
- Если вовлечение лимфатических узлов обнаруживается внутриоперационно, включая макрометастазы или микрометастазы, следует избегать дальнейшей диссекции тазовых лимфатических узлов и радикальной гистерэктомии. Пациентов следует направлять на химиолучевую терапию. Диссекция парааортальных лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, может рассматриваться для целей стадирования (класс C).
- Если на этапе диагностики известно сочетание факторов риска, что потребует адьювантного лечения, то окончательную химиотерапию и брахитерапию можно рассматривать без предыдущей радикальной тазовой хирургии. Следует избегать диссекции в области тазовых лимфатических узлов. Парааортальная диссекция лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, может рассматриваться у пациентов с отрицательным парааортальным лимфатическим узлом при визуализации (класс C).

Отсутствие поражений лимфатических узлов на радиологическом стадировании – альтернативные варианты лечения

- Лучевая терапия, включая брахитерапию, представляет собой эффективное альтернативное лечение (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ). Его можно рассматривать, в частности, в случае неблагоприятных прогностических факторов для онкологического исхода (класс C).
- Для высокого риска и промежуточного риска предоперационная брахитерапия с последующей хирургией (тип A) используется в ограниченном числе центров. Это приемлемый альтернативный вариант только в командах, опытных в этом подходе.
- Неoadьювантная химиотерапия с последующей хирургией не рекомендуется (класс C).

Наличие поражений лимфатических узлов при радиологическом стадировании

- У пациентов с четко выявленными при обследовании вовлеченными тазовыми лимфатическими узлами рекомендуется химиолучевая терапия (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ). Диссекция парааортальных лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, может быть рассмотрена у пациентов с отсутствием поражения парааортальных лимфатических узлов при обследовании (степень C).
- Следует рассмотреть иссечение подозрительных лимфоузлов таза.

Адьювантная терапия

- Адьювантная лучевая терапия должна рассматриваться при наличии комбинации факторов риска, таких, как размер опухоли, LVSI и глубина стромальной инвазии, при конечной патогистологии (класс B).

- Когда в этих ситуациях был выполнен адекватный тип радикальной гистерэктомии, наблюдение является альтернативным вариантом, особенно в центрах, имеющих опыт в этом подходе.

После первичной радикальной хирургии адьювантная химиолучевая терапия показана в следующих группах пациентов (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ) (класс В):

- метастатическое вовлечение тазовых лимфатических узлов, в том числе наличие макрометастазов pN1 или микрометастазов pN1 (m1) в любом дозорном узле или в любых других тазовых лимфатических узлах, обнаруженных путем интраоперационной или финальной патогистологической оценки, – химиорадиотерапия.
- наличие поражения в хирургических краях (влагалище / параметрий) – химиорадиотерапия, рассмотрение усиленной брахитерапии.
- Вовлечение параметрия – химиорадиотерапия.

РАК КУЛЬТЫ ШЕЙКИ МАТКИ

- Лечение рака культы шейки матки проводится согласно рекомендациям для пациентов без предварительной промежуточной гистерэктомии. Возможно, потребуются адаптация лучевой терапии, в частности брахитерапии.

ЛЕЧЕНИЕ С СОХРАНЕНИЕМ ФЕРТИЛЬНОСТИ (FST)

- Перед началом FST рекомендуется провести консультации в Центре репродуктологии.
- Лечение FST следует проводить исключительно в онкогинекологических центрах с обширным опытом в этой терапии.
- Для пациентов, которые предпочитают FST, прогностические факторы, клиническое стадирование и предоперационная работа не отличаются от таковых для тех, кто на этом не настаивает (см. выше).
- Каждую женщину, желающую сохранить фертильность и с гистологически доказанной плоскоклеточной карциномой или обычной аденокарциномой, связанной с HPV, с наибольшим диаметром, равным или менее 2 см, следует проконсультировать о возможности FST. Эта консультация должна включать риск отказа от FST при наличии поражения по краю удаленного фрагмента или вовлечении лимфатических узлов, а также онкологические и акушерские риски, связанные с этим типом лечения.
- Не рекомендуется использование FST для редких гистологических подтипов рака шейки матки, включая нейроэндокринные карциномы и аденокарциномы, не связанные с HPV (за исключением аденоидной базальной карциномы), которые проявляют агрессивное поведение.
- Экспертная сонография и / или тазовая МРТ рекомендуются для обследования, чтобы измерить оставшиеся (после конической биопсии) длину шейки матки и длину неинвазивной шейки матки. Однако никакое обследование не может точно определить степень необходимой локальной резекции, чтобы достичь границ опухоли с достаточным безопасным расстоянием.
- Негативный статус тазовых лимфатических узлов является предварительным условием для любого FST. Поэтому стадирование тазовых лимфатических узлов (дозорного лимфатического узла) всегда должна быть первым шагом в каждой процедуре FST. Настоятельно рекомендуется идентификация дозорного лимфатического узла и его подробное исследование, поскольку это повышает точность стадирования, а именно – идентификацию микрометастазов и макрометастазов. Подозрительные лимфатические узлы должны быть

подвержены гистологическому исследованию. Настоятельно рекомендуется провести интраоперационную оценку состояния лимфатических узлов. Все дозорные лимфатические узлы с обеих сторон таза или любые подозрительные лимфатические узлы должны быть отправлены на экспресс-анализ. Если двусторонний дозорный лимфатический узел не обнаруживается, следует рассмотреть возможность интраоперационной оценки тазовых лимфатических узлов (см. ЛЕЧЕНИЕ СТАДИЙ T1b1/T2a1). Стадирование лимфатических узлов не показано при стадии T1a1 с отрицательным LVSI (класс В).

- В случае интраоперационно подтвержденного поражения в лимфатических узлах следует отказаться от FST и направлять пациента на химиолучевую терапию (см. выше). Конкретной целью FST должно быть удаление инвазивной опухоли с адекватными, свободными от поражения границами и сохранением верхней части шейки матки. Интраоперационное гистологическое экспресс-исследование является надежным способом для оценки верхней границы резекции в образце трахелэктомии и должно быть рассмотрено.
- Конизация и простая трахелэктомия – это адекватные процедуры для сохранения фертильности на стадиях T1a1 и T1a2, с отсутствием поражения лимфатических узлов у LVSI-отрицательных пациентов (класс В).
- Радикальная трахелэктомия (тип А) может быть рассмотрена для стадий T1a1 и T1a2, с отсутствием поражения лимфатических узлов у LVSI-положительных пациентов. Конизация или простая трахелэктомия может рассматриваться как один из вариантов (класс В).
- Радикальная трахелэктомия (тип В) должна быть выполнена у пациентов со стадией рака шейки матки T1b1, с опухолью с наибольшим диаметром, равным или менее 2 см, отсутствием поражения лимфатических узлов и LVSI ± (класс В).
- При простой или радикальной трахелэктомии должно проводиться интраоперационное размещение постоянного серкляжа.
- Для пациентов с опухолями более 2 см FST не может быть рекомендовано и рассматривается как экспериментальный подход.
- В более сложных случаях следует обсудить различные методики сохранения фертильности. Цель FST должна заключаться в том, чтобы предложить наиболее эффективный подход в соответствии с правовыми нормами страны, не увеличивая онкологический риск.
- Любая беременность, следующая за FST, должна рассматриваться как беременность с высоким риском, а роды должны проводиться в перинатальном центре. После простой или радикальной трахелэктомии с последующим размещением постоянного серкляжа роды можно проводить только путем кесарева сечения.
- Гистерэктомия после запланированных родов не требуется.

КЛИНИЧЕСКИ СКРЫТЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ, ДИАГНОСТИРОВАННЫЙ ПОСЛЕ ПРОСТОЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ

Общие рекомендации

- Лечение скрытого процесса должно основываться на экспертном патологическом исследовании и обсуждается в многодисциплинарном консилиуме.
- Прежде чем принимать дальнейшие решения по методам лечения, необходимо оптимальное обследование для оценки местного и регионального (узлового) состояния процесса. Оптимальное обследование следует

тем же рекомендациям, что и для не скрытых процессов (см. выше).

- В целом лечение скрытого процесса следует тем же принципам, что и не скрытого. Стратегия лечения должна быть направлена на предотвращение сочетания радикальной хирургии и лучевой терапии из-за высокой заболеваемости после комбинированного лечения (класс В).

Менеджмент пациентов с рТ1а1, LVSIT и рТ1а1, отрицательным LVSI и четкими границами

- У пациентов со стадией опухоли рТ1а1 независимо от состояния LVSI и отрицательного LVSI рТ1а2 с четкими границами в образе гистерэктомии дополнительное лечение не рекомендуется.

Менеджмент пациентов с рТ1а2, положительным LVSI или рТ1b1 OR рТ2а1 с четкими границами

- У пациентов с опухолевой стадией рТ1а2, положительным LVSI или рТ1b1 или рТ2а1 после простой гистерэктомии следует рассматривать возможность наличия потенциальных очагов поражения в параметрии и лимфатических узлах.
- Радиотерапия или химиолучевая терапия рекомендуется в качестве эффективного варианта лечения, который позволяет избежать дальнейшей хирургии. При отсутствии остаточной опухоли при обследовании (включая подозрительные лимфатические узлы) рекомендуется только лучевая терапия. В случае остаточной опухоли при обследовании, включая подозрительные лимфатические узлы, рекомендуется химиолучевая терапия (класс D).
- Диссекция парааортальных лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, может рассматриваться у пациентов без подозрительных парааортальных узлов при обследовании для целей стадирования (класс С).
- Можно рассмотреть возможность удаления подозрительных тазовых лимфатических узлов.
- Радикальная хирургия является вариантом для пациентов без поражения лимфатических узлов при обследовании и при отсутствии показаний для адьювантной лучевой терапии (сочетание отрицательных прогностических факторов) (класс D).

Лечение пациентов с рТ1b2 и более высокими или вовлеченными хирургическими границами или остаточной опухолью, включая вовлеченные лимфатические узлы при обследовании

- У пациентов со стадией рТ1b2 и выше, с вовлеченными хирургическими границами или у пациентов с остаточной опухолью, включая вовлеченные лимфатические узлы при визуализации, рекомендуется химиолучевая терапия, а дальнейшего хирургического вмешательства следует избегать.
- Диссекция парааортальных лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, можно рассматривать у пациентов с отрицательными парааортальными лимфатическими узлами при обследовании (класс С).
- Можно рассмотреть удаление подозрительных лимфоузлов таза.

ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛЬНО РАЗВИТОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Стадии Т1b2 / Т2а2 и отсутствие поражения лимфатических узлов на радиологическом этапе

- Стратегия лечения должна быть направлена на то, чтобы избежать комбинации радикальной хирургии и послеоперационной внешней лучевой терапии из-за значительного увеличения заболеваемости и отсутствия явного воздействия на выживаемость (класс В).

- Точная химиолучевая терапия на основе платины и брахитерапия являются предпочтительным лечением (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ) (класс А).
- Диссекция парааортальных лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, может быть рассмотрена до химиолучевой терапии и брахитерапии. Диссекции тазовых лимфатических узлов не требуется (класс С).
- Радикальная хирургия является альтернативным вариантом, в частности, у пациентов без отрицательных факторов риска (комбинации размеров опухоли, LVSI и/или глубины стромальной инвазии). Качество хирургии, как параметрэктомии, так и диссекции лимфатических узлов, имеет ключевое значение для лечения крупных опухолей. В качестве первого шага рекомендуется интраоперационная оценка состояния лимфатических узлов (замороженная секция). Если интраоперационно обнаружено вовлечение лимфатических узлов, в том числе наличие макрометастазов или микрометастазов, следует исключить дальнейшую диссекцию тазовых лимфатических узлов и радикальную гистерэктомию, а пациентов следует направлять на химиолучевую терапию и брахитерапию. Диссекция парааортального лимфатического узла, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, может рассматриваться для целей стадирования. Если интраоперационная оценка лимфатических узлов отрицательная или не выполнена, необходимо провести систематическую диссекцию лимфатических узлов таза. Рекомендуется радикальная гистерэктомия типа С2.
- Неoadьювантная химиотерапия с последующей радикальной хирургией является спорной альтернативой. Преимущество сокращения размера опухоли в отношении прогноза исхода не доказано (класс С).

Стадии Т1b2 / Т2а2 и вовлеченные лимфатические узлы при радиологическом стадировании

- Радикальная химиолучевая терапия и брахитерапия рекомендуются пациентам с недвусмысленно вовлеченными тазовыми лимфатическими узлами при обследовании (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ) (класс А).
- Необходимо применять дополнительное облучение пораженных лимфатических узлов (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ) (класс С).
- Диссекция парааортальных лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, может быть рассмотрена до лечения для целей стадирования у пациентов с отрицательным парааортальным лимфатическим узлом при обследовании (класс С).
- Следует рассмотреть удаление подозрительных лимфоузлов таза.

Стадии Т2b, Т3а/б, Т4а

- Рекомендуются радикальная химиолучевая терапия на основе платины и брахитерапия (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ) (класс А).
- Необходимо применять дополнительное облучение пораженных лимфатических узлов (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ) (класс С).
- Диссекция парааортальных лимфатических узлов, по крайней мере, до нижней брыжеечной артерии, может быть рассмотрена до лечения для целей стадирования у пациентов с отрицательным парааортальным лимфатическим узлом при обследовании (класс С).
- Следует рассмотреть удаление подозрительных лимфоузлов таза. Тазовая эвисцерация является вариантом в отдельных случаях со стадией Т4 N0 M0.

Рак культи шейки матки

- Лечение рака культи шейки матки проводится согласно рекомендациям для пациентов без предварительной промежуточной гистерэктомии. Возможно, потребуются адаптация лучевой терапии, в частности брахитерапии.

ОТДАЛЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Отдаленные метастазы

- Пациенты с отдаленными метастазами должны пройти полную диагностику (см. STAGING) для оценки степени заболевания, возможности для активного лечения и способа лечения, включая наилучший поддерживающий уход.
- Для пациентов с широко распространенными отдаленными метастазами (висцеральный + / - узловой), рекомендуется комбинированная химиотерапия. Карбоплатин / паклитаксел и цисплатин / паклитаксел являются предпочтительными схемами лечения первой линии (класс B).
- Добавление бевацизумаба к стандартной химиотерапии рекомендуется у пациентов с предполагаемым хорошим эффектом при тщательной оценке и обсуждении с пациентом риска значительного токсичного воздействия на пищеварительный тракт / мочеполовую систему (класс B).
- Пациентам с отдаленными метастазами, ограниченными областью парааортальных лимфатических узлов, следует назначать химиолучевую терапию с расширенным полем, включая брахитерапию. Алгоритм лечения может также включать хирургическое удаление увеличенного лимфатического узла и дополнительную химиотерапию (класс D).
- Для пациентов с поражением только надключичных лимфатических узлов может рассматриваться химиолучевая терапия. Алгоритм лечения может включать дополнительную химиотерапию.
- Альтернативная химиотерапия может быть рассмотрена в случаях с высоким риском рецидива, таких, как наличие поражения в хирургических границах, поражения лимфатических узлов или LVSI-положительные опухоли (класс C).

Рецидивирующее заболевание

Излечивающая терапия

- Терапия рецидивирующей болезни требует централизации и участия широкой многопрофильной команды, включая онкогинеколога, радиационного онколога, радиолога, патологоанатома, онколога, уролога и пластического хирурга. В центрах, ответственных за лечение, должна присутствовать структурированная программа для многодисциплинарной диагностической работы, лечения и наблюдения.
- Каждый центр, участвующий в первичной терапии рака шейки матки, должен иметь установленные связи для обсуждения сложных случаев и готовность к отправке пациентов с рецидивом для лечения в узкоспециализированные подразделения.
- Участие в клинических испытаниях рекомендуется с целью увеличения числа клинических данных об эффективности терапии рецидивирующего заболевания.

Излечивающая терапия – диагностика

- Цель диагностической работы состоит в том, чтобы исключить отдаленные метастазы и локальное расширение опухоли за пределами области поражения.
- Рецидив должен быть подтвержден гистологическим исследованием.

- Пациенты с множественными узловыми / отдаленными метастазами или мультифокальными локальными заболеваниями с обширным вовлечением тазовой стенки обычно не считаются кандидатами на излечивающую терапию. Должны быть тщательно оценены и сбалансированы прогностические факторы в отношении побочных эффектов, вызываемых лечением.
- Рекомендуется провести диагностику в полном объеме для определения статуса заболевания на местном, региональном и системном уровнях (см. STAGING).
- Пациент должен быть тщательно проинформирован относительно не только вариантов лечения, но также и связанными с ним рисками и последствиями.

Излечивающая терапия – лечение рецидива в центральном сегменте таза после первичной хирургии

- Избирательная химиолучевая терапия в сочетании с адаптивной брахитерапией с использованием визуализации (IGABT) – это наилучший вариант лечения (см. ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ). Использование дополнительной дозы при помощи внешнего облучения для замены брахитерапии не рекомендуется (класс D).
- При брахитерапии небольшие поверхностные поражения во влагалище (то есть толщиной до <5 мм) можно лечить с использованием вагинального цилиндра, овидов или шаблонов, тогда как другие поражения обычно требуют комбинированных внутритазовых интерстициальных методов.

Излечивающая терапия – лечение рецидива на тазовой стенке после первичной хирургии

- Радикальная химиолучевая терапия является предпочтительным вариантом (класс D).
- Расширенная тазовая хирургия может рассматриваться у отдельных пациентов, при условии, что опухоль не распространяется широко в стенку таза.
- Комбинированная оперативно-лучевая терапия с использованием интраоперационной лучевой терапии или брахитерапии является опцией, если невозможно провести иссечение в пределах здоровых тканей (класс D).
- Возможный вариант – окончательная лучевая терапия или химиолучевая терапия, сопровождаемая стереотаксической абляционной стимуляцией / интерстициальной брахитерапией с использованием IGABT / лучевой терапии.
- Излечивающая терапия – лечение рецидива в центральном сегменте таза или на тазовой стенке после лучевой терапии или хеморадиотерапии.
- Тазовая эвисцерация рекомендуется для рецидива в центральном сегменте таза, при котором нет поражения стенки таза и внетазовых узлов (класс D).
- Латерально расширенная внутритазовая резекция может рассматриваться в случае рецидивов, близко расположенных или включающих боковую тазовую стенку.
- Повторное облучение с IGABT при рецидивах в центральном сегменте таза является альтернативным вариантом, особенно для пациентов, которым не показаны или отказывающимся от хирургического вмешательства, и должно проводиться в узкоспециализированных центрах.

Излечивающая терапия – роль химиотерапии

- Если рассматривается последующая операция или лучевая терапия, следует проводить не более 2–4 курсов комбинированной химиотерапии, чтобы избежать ненужного длительного интервала перед окончательным лечением. Для локальных регионарных рецидивов, которые при первоначальном диагнозе кажутся неизлечимыми, следует рассмотреть возможность радикального лечения, если будет получен хороший ответ.

- Подходящими кандидатами для адъювантной химиотерапии являются пациенты, которые хорошо восстановились в течение 2 месяцев после первичного лечения до рецидива.

Излечивающая терапия – узловые и олигометастатические рецидивы

- Локализованные парааортальные, средостенные и / или пераклавикулярные рецидивы выше ранее облученных полей могут быть обработаны радикальной лучевой терапией внешнего луча (EBRT), если это возможно, в сочетании с сопутствующей химиотерапией. Рекомендуется избирательно облучать непосредственно региональные узлы ниже и выше пораженных.
- Терапевтический эффект резекции / удаления лимфоузлов неясен и должен всегда, по возможности, сопровождаться лучевой терапией.
- Лечение изолированных метастазов в органах (легкие, печень и т. д.) следует обсуждать в междисциплинарной группе, участвующей в лечении конкретного органа, пораженного метастазами. Его следует лечить в соответствии с предпочтительными методами для этого органа, включающими местную резекцию, радиочастотную абляцию, интервенционную брахитерапию или стереотаксическую абляционную лучевую терапию в зависимости от размера и анатомического положения.

Паллиативное лечение

- Рекомендации по паллиативному лечению следует делать только после тщательного анализа случая специалистами многопрофильной группы и с учетом состояния работоспособности, сопутствующих заболеваний, симптомов и пожеланий пациента. В этом процессе должен активно участвовать специалист по паллиативной помощи.
- Паллиативная таксановая / платиновая комбинированная химиотерапия с / без бевацизумаба является предпочтительным вариантом (класс В). В настоящее время нет стандартной химиотерапии второй линии, и таких пациентов следует рассматривать для участия в клинических исследованиях.
- У симптоматичных пациентов паллиативное лечение следует подбирать в соответствии с клинической ситуацией.
- У пациентов с диссеминированным заболеванием необходимо провести лучевую терапию (обычно фракционированный курс) для эффективной паллиатизации (класс D).
- Следует рассматривать паллиативную лучевую терапию (одинарная фракция / короткий курс) для контроля кровотечений, выделений и боли из-за заболеваний таза или метастазов в кости (класс D).
- При компрессии спинного мозга из-за метастазов в кости следует рассматривать неврологическое вмешательство или краткий курс фракционированной лучевой терапии.
- Хирургические вмешательства, в том числе выведение стомы и / или стентирование, следует рассматривать как соответствующие, например, в случае обструктивного симптоматического заболевания.

НАБЛЮДЕНИЕ

Общие рекомендации

Первичные цели наблюдения за пациентами с раком шейки матки должны включать следующее:

- Раннюю диагностику рецидивов заболевания
- Обучение и поддержку пациентов
- Реабилитацию больных раком с целью предотвращения и уменьшения психосоциальных, физических, социальных и экзистенциальных последствий рака и его лече-

ния, начиная во время диагностики. Усилия должны оптимизировать физические способности и качество жизни женщин, затронутых раком матки, и включать членов семьи / опекунов. Для консультирования должны быть доступны многие специалисты, например, психолог, сексопатолог, физиотерапевт, диетолог.

- Оценку долгосрочных результатов новых стратегий лечения
- Контроль качества ухода.

Каждый визит должен включать:

- Историю пациента (опрос пациента, включая выявление соответствующих симптомов).
- Физическое обследование (включая осмотр в зеркалах и бимануальный тазовый осмотр).
- Врачебную оценку неблагоприятных событий с использованием проверенных шкал (например, общие терминологические критерии для неблагоприятных событий).
- Профилактику и лечение связанных с раком и его лечением побочных эффектов, например сексуальной дисфункции (консультирование, вагинальные смазки, местный эстроген).
- В случае появления симптомов, связанных с лечением, следует обратиться к специалисту (например гастроэнтерологу, урологу / гинекологу).
- Пациенты должны получить информацию о симптомах потенциального рецидива и потенциальных осложнениях, долгосрочных эффектах лечения. Пациентов следует проконсультировать по вопросам сексуального здоровья, адаптации образа жизни, питания, физических упражнений, ожирения и прекращения курения.
- Схемы наблюдения могут быть индивидуализированы с учетом прогностических факторов, способа лечения и предполагаемого риска и / или возникновения неблагоприятных эффектов. В общем, рекомендуется использовать интервалы наблюдения от 3 до 4 [6] месяцев в течение первых 2 лет, а затем от 6 до 12 месяцев до 5 лет (класс С).
- Поддерживается назначение гормональной заместительной терапии для лиц, перенесших рак шейки матки с преждевременной менопаузой. Она должна осуществляться в соответствии с обычными рекомендациями по менопаузе. Комбинированную заместительную терапию эстрогенами и прогестинами следует назначать, если матка не удалена (в том числе после окончательной лучевой терапии). Монотерапия эстрогеном рекомендуется после гистерэктомии (класс D).
- Обследования и лабораторные анализы должны проводиться на основе наличия симптомов или результатов, свидетельствующих о рецидиве или заболеваемости.
- Для пациентов с наличием симптомов следует рассматривать МРТ или КТ для выявления потенциального клинического рецидива. При положительных результатах следует проводить ПЕТ-СТ всего тела у пациентов, для которых рассматривается спасательная терапия (операция или лучевая терапия). Аналогичным образом при подозрениях на рецидив ПЕТ-СТ может быть проведена, когда другие методы обследования дают неоднозначные результаты.
- Для любой стойкой или рецидивирующей опухоли должно быть получено патогистологическое заключение. Если зона поражения находится глубоко в эндцервиксе (в случае консервативного лечения или радикальной химиолучевой терапии), предпочтительным методом является биопсия под контролем УЗИ. Для любого заболевания, выходящего за пределы первичного очага опухоли, для получения патогистологического подтверждения можно использовать методы под ультразвуковым или КТ-контролем. В случае клинически

или радиологически подозрительного заболевания отрицательная биопсия может быть недостаточным подтверждением.

Наблюдение после FST

- Все женщины после FST подвергаются риску рецидива и должны тщательно наблюдаться. Дальнейшее наблюдение должно проводиться специалистом, обладающим специальными знаниями в области выявления дисплазии нижних отделов половых путей (например онкогинеколога, специалисты по кольпоскопии).
- Интервалы между обследованиями должны составлять от 3 до 4 месяцев в течение первых 2 лет после операции, а затем от 6 до 12 месяцев до 5 лет после операции. После этого пациент может вернуться к обычному графику обследований. Однако продолжительность наблюдения может быть индивидуализирована в зависимости от риска повторения или при сохранении связанных с лечением осложнений (класс С).
- Дальнейшее наблюдение должно включать HPV-тестирование (с цитологией или без нее). Кольпоскопия в сочетании с параллельным HPV-тестированием опытным кольпоскопистом опциональна. Для предотвращения высокого риска предлагается HPV-тестирование через 6, 12 и 24 месяца после лечения. Если тестирование на HPV отрицательное, то каждые 3–5 лет до тех пор, пока проводится наблюдение (класс С).

Наблюдение после простой или радикальной гистерэктомии

- Наблюдение должно проводиться врачом, имеющим опыт последующего наблюдения после операции в соответствии с общими рекомендациями (см. выше). Цитология свода влагалища не рекомендуется.
- Наблюдение после химиотерапии.
- Для оценки реакции опухоли должны использоваться те же методы обследования, как и на исходном уровне.
- Обследование должно проводиться не ранее чем через 3 месяца после завершения лечения. В сомнительных случаях повторное обследование должно проводиться не ранее чем через 8 недель после.
- Для целей повторного обследования оптимальным диагностическим методом для локальной оценки является МРТ таза, а для отдаленного распространения – КТ или PET-СТ груди/живота (предпочтительно после радикальной химиолучевой терапии или у пациентов с высоким риском) (класс В).
- Дальнейшее наблюдение должно проводиться врачом, имеющим опыт наблюдения пациентов после лучевой терапии. Для этих пациентов не рекомендуется цитология.
- Наблюдающий специалист должен информировать и обучать пациентку по вопросам сексуального и вагинального здоровья, поскольку могут возникнуть стеноз и сухость влагалища. Следует предлагать вагинальную дилатацию, а также вагинальные смазки и местный эстроген.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (ССИР)

- Каждый пациент с диагнозом ССИР должен быть проконсультирован многопрофильной командой. Эта команда должна состоять из экспертов в области онкогинекологии, неонатологии, акушерства, анестезиологии, радиационной онкологии, онкологии, онкологических психологов и, при необходимости, теологов или специалистов по этике.
- Учитывая широкий спектр описанных вариантов лечения, многодисциплинарная группа рекомендует индивидуальный план консенсусального лечения в соответствии с намерением пациента, стадией опухоли и гестацион-

ным сроком беременности при диагностике рака. Первичными целями рекомендуемого плана лечения являются онкологическая безопасность беременной, а также выживание плода без дополнительной заболеваемости.

- Лечение пациентов с ССИР должно проводиться исключительно в онкогинекологических центрах, связанных с перинатальным центром высочайшего уровня, с опытом во всех аспектах онкологической терапии при беременности и интенсивной медицинской помощи недоношенным новорожденным. Из-за низкой распространенности ССИР централизация лечения в немногих хорошо оборудованных центрах является вынужденной.
- Помимо клинического обследования и гистологической оценки инвазивного рака шейки матки, предпочтительные методы обследования для клинического стадирования у пациентов с ССИР включают МРТ или экспертное ультразвуковое обследование. Из-за ограниченного опыта применения и сопутствующей радиоактивности PET-СТ (PET-MRI) следует назначать только в очень редких случаях (класс D).
- Вовлеченность подозрительных узлов должна быть проверена гистологически из-за ее прогностической значимости и влияния на лечение, до 24-й недели беременности (жизнеспособность плода), предпочтительно минимально инвазивным методом.

В зависимости от стадии опухоли и срока беременности необходимо обсудить следующие варианты лечения с пациентом, включая риски и преимущества отдельных подходов (класс D):

- Адаптированная операция, включая удаление опухоли: конизация, трахелэктомию и стадирование лимфатических узлов (см. выше) в соответствии со стадией заболевания с намерением сохранить беременность.
- Радикальная хирургия или радикальная химиолучевая терапия, как рекомендовано для стадии заболевания без сохранения беременности, с или без предварительного прерывания беременности.
- Задержка онкологического лечения до родов (по возможности до 32-й недели беременности) и начало лечения рака непосредственно после родов путем кесарева сечения.
- Химиотерапия до взросления плода и начало лечения рака немедленно после родов путем кесарева сечения. Лечение после родов должно учитывать применение предшествующей химиотерапии. У пациентов с локально продвинутой стадией или с остаточной опухолью после конизации, которая не может быть полностью вырезана (риск преждевременного разрыва мембран и / или шейки матки), можно рассмотреть химиотерапию на основе платины, начиная с 14-й недели беременности.
- Самопроизвольные роды, по-видимому, оказывают отрицательное прогностическое воздействие у пациентов с ССИР. Таким образом, кесарево сечение после 32-й недели беременности (если возможно) является рекомендуемым способом родоразрешения. Во время или после кесарева сечения необходимо провести окончательную онкологическую терапию, соответствующую таковой для небеременных, с учетом терапии, которая проводилась во время беременности (класс D).

ПРИНЦИПЫ РАДИОТЕРАПИИ

Радикальная химиорадиотерапия и брахитерапия: общие аспекты

- Радикальная терапия (без хирургии, связанной с опухолью) состоит из сопутствующей тазовой химиолучевой терапии (на основе платины) и брахитерапии или только тазового EBRT и брахитерапии.

- Общее время радикальной терапии не должно превышать 7–8 недель.
- Следует избегать задержки лечения и / или прерывания лечения.

Радикальная химиорадиотерапия

- Для радиотерапии с внешним лучом рекомендуется 3-мерная (3D) конформная лучевая терапия. Предпочтительным лечением является радиотерапия с модуляцией интенсивности (IMRT) из-за более конформного распределения дозы, которое минимально воздействует на органы, подверженные риску.
- Внешняя лучевая терапия может применяться как сопутствующая с химиорадиотерапией с общей дозой 45–50 Гр (1,8 Гр на фракцию) и радиочувствительной химиорадиотерапии с одним радиочувствительным агентом, предпочтительно цисплатином (еженедельно 40 мг/м²), так, чтобы радикальная радиотерапия не была скомпрометирована. Если цисплатин неприменим, альтернативными вариантами лечения являются фторурацил или карбоплатин. Внешняя лучевая терапия также может применяться без сопутствующей химиорадиотерапией в соответствии с методом лечения (то есть пациентов, не пригодных для любой химиотерапии). В таких случаях можно рассмотреть региональную гипертермию.
- Цель для IMRT включает первичную опухоль шейки матки и смежные ткани, такие, как параметрий, матка, верхнее влагалище и лимфатические узлы (обтураторный, внутренний, внешний и общий подвздошные, пресакральный). В случае поражения тазовых лимфатических узлов, указывающих на повышенный риск распространения заболевания на парааортальный лимфатический узел, EBRT может включать парааортальный регион до почечных сосудов (45 Гр). В случае поражения парааортальных лимфатических узлов целевая область распространяется, как минимум, до почечных сосудов.
- Для пациентов со стадией T1b1, низким и средним уровнем риска, с и без поражения лимфатических узлов при обследовании и без LVSI можно рассматривать уменьшенную область для EBRT в тазовой области, не включающую общие подвздошные узлы.
- Усиленная терапия вовлеченных лимфатических узлов может быть применена в качестве единовременной повышенной дозы в рамках IMRT-терапии или последовательного облучения. Общая доза, включая вклад брахитерапии, должна составлять от 55 до 60 Гр (эквивалентная доза до 2 Гр на фракцию [EQD2]). Альтернативным вариантом лечения является хирургическое удаление увеличенных узлов.
- Для IMRT рекомендуется использовать радиотерапию с визуальным контролем (IGRT), чтобы обеспечить безопасное применение дозы к целям, связанным с опухолью, учитывать неопределенности при движениях, уменьшить область воздействия и добиться снижения доз для органов, подвергающихся риску.
- Общее время лечения для EBRT не должно превышать 5–6 недель.

Радикальная брахитерапия

- Рекомендуется адаптивная брахитерапия с визуальным контролем, предпочтительно с использованием МРТ во время брахитерапии. Адаптивная брахитерапия с визуальным контролем применяется к большим опухолям к концу или после сопутствующей химиорадиолучевой терапии. Повторное гинекологическое обследование является обязательным, также могут использоваться альтернативные методы обследования, такие, как КТ и УЗИ.

- Цели для брахитерапии, связанные с опухолью, включают в себя остаточный объем опухоли (GTV-Tres) после химиолучевой терапии, адаптированный клинический целевой объем с высоким риском (CTV-THR), включая всю шейку матки и остаточные патологические ткани, и клинический целевой объем со средним риском (CTV-TIR).
- Внутриполостная и комбинированная внутриполостная / интерстициальная брахитерапия должна проводиться под анестезией.
- Аппликатор брахитерапии должен состоять из тандема маточного и вагинального компонентов (овоиды / кольцо / молд / комбинированное кольцо / овоид). Следует рассматривать комбинированную внутриполостную / интерстициальную брахитерапию для ее более точного применения. Вагинальный компонент несет отверстия для прямого или непрямого направления иглой в параметрии.
- В случае значительного остаточного поражения в параметрии (как и в любой области вне шейки матки, например во влагалище, матке, прилегающих органах) эти области должны стать частью CTV-THR. Применение брахитерапии должно быть с комбинированным внутриполостным / интерстициальным подходом для достижения достаточно высокой дозы облучения во всей CTV-THR.
- В IGABT планируемая доза, получаемая от брахитерапии, должна составлять от 40 до 45 Гр (EQD2) для достижения суммарной дозы EBRT и брахитерапии, равной или превышающей 85–90 Гр EQD2 (D90) (принимая дозу от EBRT, равной 45 Гр) для объема CCTV-THR, равной или превышающей 60 Гр (D98) для CTV-TIR и равной или превышающей 90 Гр (D98) для GTV-Tres. Рекомендуется трехмерное и двумерное дозирование объема и точечные ограничения для прямой кишки, мочевого пузыря, влагалища, кишечника, они должны основываться на опубликованных клинических данных.
- В качестве отправной точки для оптимизации поэтапного лечения следует использовать нормировку точечной дозы, хотя определение и назначение дозы в точке А были расширены объемным подходом.
- Брахитерапия должна разделяться на несколько частей при высокой дозе (обычно 3–4) или 1–2 части – при прерывистой брахитерапии.
- При крупных опухолях брахитерапия должна начинаться за 1–2 недели до конца или после окончания химиолучевой терапии. При опухолях ограниченного размера брахитерапия может начинаться ранее во время химиорадиотерапии.
- Для целей, связанных с опухолью (GTV-Tres, CTV-THR, CTV-TIR), использование внешней лучевой терапии с дополнительной дозой облучения (например параметрия или шейки матки) не рекомендуется даже при использовании передовой технологии EBRT, такой, как стереотаксическая лучевая терапия. Использование среднего блока для повышения дозы облучения не рекомендуется при применении расширенного IGRT, в частности, выше 45–50 Гр.
- Следует позаботиться о том, чтобы оптимизировать удобства пациента во время прерывистой брахитерапии. Предпочтительно включать многодисциплинарный подход.

Адьювантная радиотерапия или химиорадиотерапия

- При выборе цели и дозы при адьювантной радиотерапии или химиорадиотерапии следуют принципам, описанным для радикального лечения.

- Следует рассматривать применение IMRT и IGRT, поскольку они уменьшают заболеваемость, связанную с лечением.
- Адьювантная (дополнительная) брахитерапия должна рассматриваться только в том случае, если четко определенная ограниченная область, доступная методам брахитерапии, подвержена высокому риску локального рецидива (например, влагалище, параметрий). Такая адьювантная брахитерапия должна следовать основным принципам, изложенным выше для брахитерапии с визуальным контролем.

Радикальная 3D-конформная EBRT или химиорадиотерапия и основанная на радиографии брахитерапия

- Если IMRT и / или IGABT недоступны, рекомендуется только трехмерная конформная радиотерапия или как сопутствующая радикальной химиорадиотерапии (на платиновой основе) ± парааортальная радиотерапия и / или двумерная брахитерапия на основе радиографии.
- В случае 3D-конформной радиотерапии и / или брахитерапии на основе радиографии рекомендации по EBRT и IGAT в отношении цели, дозы, частоты и общего времени лечения, описанные выше, должны соблюдаться как можно точнее.
- Дополнительное облучение лимфатических узлов проводится последовательно после завершения 3D-EBRT.
- Планируемая цель для брахитерапии должна основываться на точке A. Доза для точки A должна быть равна или больше 75 Гр (EQD2) при ограниченной ширине адаптированной CTV-TNR (менее 3 см) и должна быть нацелена на более высокие дозы при большой ширине адаптированной CTV-TNR (более 3 см). Кроме того, следует сообщать о дозе для максимальной ширины адаптивного CTV-TNR. Рекомендуется ограничивать дозу для прямой кишки, мочевого пузыря, влагалища и кишечника при радиографии, а также ограничивать величину трехмерной дозы, причем они должны основываться на опубликованных клинических данных.

ПРИНЦИПЫ ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ

Требования к образцу, представленному для патогистологической оценки

1. В форму заявки на образец должны быть включены следующие данные: информация о пациенте, предыдущая цитология шейки матки, гистологические образцы, клинические и радиологические данные и кольпоскопические данные.
2. В форме заявки на образец должны быть детализированы цитология, биопсия и хирургический образец (образец конуса / петли, трахелэктомия, тип гистерэктомии, наличие яичников и маточных труб, наличие лимфатических узлов и указание расположения лимфатических узлов, наличие вагинальной манжеты и параметрия).
3. Образцы биопсии и хирургические образцы должны быть отправлены в отделение патологии в контейнере с жидким фиксатором.
4. Образцы цитологии должны быть отправлены в отделение патологии либо в виде препарата мазка (эксфолиативная цитология на четко обозначенном и идентифицируемом слайде с именем пациента и датой рождения), либо в виде жидкостной. Последнее необходимо при запросе теста на HPV.
5. Образец после конизации / петлевой эксцизии в идеале должен быть отправлен с неповрежденным швом для определения положения на 12 часов.

Отбор образцов

- Малые образцы биопсии должны быть пронумерованы и измерены.

- Должны быть измерены диаметр (2 измерения) и глубина образца после конизации / петлевой эксцизии. Должна быть сделана запись – образец цельный или фрагментированный. Если получено более 1 образца тканей, каждый образец должен быть измерен в 3 измерениях и полностью исследован.
- Окрашивание хирургических границ после конизации / петлевой эксцизии образцов необязательно.
- Препарирование образцов после конизации / петлевой эксцизии должно выполняться соответствующим образом. Все представленные части должны быть в последовательно пронумерованном порядке. Это важно, потому что если опухоль присутствует в более чем одном образце, необходимо знать, являются ли они последовательными частями и, следовательно, относятся к одной опухоли или представляют собой мультифокальную опухоль. Рекомендуется помещать только 1 образец ткани в каждую кассету. Существуют также методы, позволяющие располагать более 1 образца в кассете, если они достаточно малы. В случаях, для которых подходит неповрежденный образец после конизации / петлевой эксцизии, необходимо выполнить последовательное радиальное секционирование с размещением каждого среза образца в отдельной кассете.
- Описание образца (трахелэктомия, тип гистерэктомии, наличие яичников и маточных труб, наличие лимфатических узлов и указание расположения лимфатических узлов, наличие вагинальной манжеты и параметрия) должно быть задокументировано и проверено на соответствие с описанием, указанным в форме запроса.
- Должно быть задокументировано наличие каких-либо макроскопических нарушений в любом органе.
- Должны быть задокументированы размеры матки для образца гистерэктомии и шейки матки для образца трахелэктомии.
- Должна быть задокументирована минимальная и максимальная длина вагинальной манжеты.
- Размер параметрия должен быть задокументирован в двух измерениях (по вертикали и по горизонтали).
- Должно быть задокументировано макроскопическое присутствие опухоли в параметрии, влагалище, матке или других органах. Следует измерить связь опухоли шейки матки с границами влагалища и параметрия (и верхней границей в случае образца трахелэктомии) и взять соответствующие образцы для демонстрации.
- Границы параметрия и вагинальные границы должны быть окрашены.
- Параметрий следует представить для гистологического исследования полностью.
- Верхняя хирургическая граница образца трахелэктомии должна быть окрашена.
- Верхняя граница образца трахелэктомии должна отбираться целиком, показывая расстояние до опухоли от границы. Вагинальная граница должна быть полностью исследована в виде радиальных секций, если опухоль не видна макроскопически.
- Когда опухоль мала (или присутствуют опухоли, которые не могут быть идентифицированы макроскопически), шейка должна быть отделена от матки, вскрыта и обработана, как образец после конизации / петлевой эксцизии.
- В случае большой опухоли образец гистерэктомии или трахелэктомии должен быть вскрыт в сагитальной плоскости.
- Должны быть задокументированы описание шейки матки и измерения любой макроскопической опухоли.

- Макроскопические опухоли следует измерять в трех измерениях, а именно: 2 измерения горизонтальной протяженности и глубину инвазии.
- Должно быть документировано расположение опухоли в шейке матки.
- Образцы из цервикальной опухоли следует отбирать для того, чтобы продемонстрировать максимальную глубину инвазии, связь опухоли с хирургическими границами и распространение на другие органы.
- Должно быть задокументировано расположение предыдущей конической биопсии.
- Для крупных опухолей следует отбирать, по крайней мере, 1 образец на сантиметр наибольшего размера опухоли.
- Дополнительные образцы, включая шейку матки, расположенную рядом с опухолью, должны быть отобраны для того, чтобы продемонстрировать предраковые поражения.
- Вся шейка матки должна быть исследована в случае небольшой опухоли или если макроскопическая опухоль не идентифицирована.
- Матку, влагалище и придатки следует вскрывать в соответствии со стандартными протоколами, если они не связаны с опухолью. Если матка и / или придатки макроскопически затронуты, необходимо отбирать дополнительные образцы.
- Все лимфатические узлы должны быть представлены для гистологического обследования. Если лимфатические узлы вовлечены макроскопически, достаточно репрезентативных образцов. Если они макроскопически не затронуты, каждый узел следует нарезать с интервалом в 2 мм и исследовать полностью. Для каждого блока необходимо проводить гематоксилин-эозинное (H&E) исследование. Лимфатические узлы должны быть представлены в отдельных кассетах в соответствии с расположением, зарегистрированным в форме запроса.

Патогистологический анализ дозорного лимфоузла

- Интраоперационная оценка должна проводиться на макроскопически подозрительном дозорном узле и может выполняться на «неподозрительном» дозорном лимфоузле (узлах), потому что подтверждение наличия опухоли приведет к отказу от гистерэктомии или трахелэктомии.
- Для интраоперационной оценки дозорные лимфатические узлы необходимо отправить в отдел патогистологии в контейнере без фиксирующей жидкости.
- Интраоперационный анализ требует обширной диссекции вырезанной жировой ткани патологоанатомом с выделением лимфатических узлов.
- Для лимфатического узла с явной опухолью для замороженной секции достаточно одного участка.
- Замороженная секция может сочетаться с цитологическим отпечатком.
- Любой неподозрительный дозорный узел следует разрезать пополам (если он мал) или нарезать толщиной 2 мм и полностью заморозить.
- Из каждого образца должны быть отобраны гистологические срезы и окрашены H&E.
- После анализа замороженной секции образцы следует помещать в кассету, фиксировать в жидком фиксаторе и затем обрабатывать и покрывать парафином.

- Образцы тканей дозорного лимфоузла(-ов) должны быть полностью проанализированы путем изучения нескольких последовательных секций на разных уровнях с H&E. Окраска цитокератином должна выполняться на всех блоках.
- Обнаружение микрометастаз и изолированных опухолевых клеток должно быть исследовано путем иммуногистохимии с антителами панцитокератина (например AE1 / AE3). Были опубликованы различные методики, и стандартной не существует.
- Цитокератинпозитивные клетки всегда должны быть сопоставлены с морфологией. Мюллеровы включения и мезотелиальные клетки иногда могут присутствовать в тазовых и парааортальных лимфатических узлах и быть цитокератинпозитивными.

Требования к отчету о патологии

Описание образца(-ов), представленного для гистологической оценки.

- Макроскопическое описание образцов (биопсия, петля / конус, трахелэктомия, гистерэктомия), включая размеры образца (3 размера), количество образцов ткани после конизации / петлевой эксцизии, а также максимальную и минимальную длину вагинальной манжеты и параметрия в двух измерениях.
- Место (места) расположения опухоли в образцах трахелэктомии и гистерэктомии, если опухоль видна макроскопически.
- Размеры опухоли, включая 2 измерения горизонтальной протяженности и глубины инвазии или толщины (размер опухоли должен основываться на корреляции макроскопических и гистологических признаков). При наличии мультифокальных отдельных опухолей каждая должна описываться и измеряться отдельно, а наибольшая использоваться для стадирования опухоли. Образцы предварительной конизации и последующей конизации, трахелэктомии или гистерэктомии должны быть сопоставлены для оценки размера опухоли. Это важно, поскольку различные образцы могут исследоваться в разных учреждениях. Следует также признать, что простое добавление максимального размера опухоли из отдельных образцов может привести к значительной переоценке максимального размера опухоли.
- Гистологический тип опухоли и градиация опухоли.
- Наличие или отсутствие LVSI.
- Сосудистая патология (плоскоклеточное внутриэпителиальное поражение / цервикальная интраэпителиальная неоплазия, аденокарцинома in situ, стратифицированное муцинпродуцирующее внутриэпителиальное поражение).
- Минимальное расстояние до незатронутой части шейки матки.
- Состояние границ (инвазивные и преинвазивные поражения). Точное определение границы (границ).
- Статус лимфатических узлов, включая статус дозорного лимфатического узла, общее количество найденных узлов и количество затронутых лимфатических узлов, а также наличие экстранодального поражения (перечень всех мест расположения). О микрометастазах (от 0,2 мм и до 2 мм) сообщается как pN1 (mi). Об одиночных опухолевых клетках не более 0,2 мм в региональных узлах следует сообщать как pN0 (i+).
- Патогистологически подтвержденные отдаленные метастазы.

Оптимизация послеродового ухода

Мнение комитета экспертов Американского колледжа акушеров и гинекологов

Номер 736 • Май 2018 г. (Заменяет Мнение Комитета 666, июнь 2016 года)

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурпяк

Рекомендации и выводы

Американский колледж акушеров и гинекологов делает следующие выводы и дает рекомендации:

- Чтобы оптимизировать здоровье женщин и младенцев, послеродовой уход должен стать непрерывным процессом, а не одной встречей, услугами и поддержкой, адаптированной к индивидуальным потребностям каждой женщины.
- Предварительная подготовка должна начинаться во время беременности с разработки плана послеродового ухода, который учитывает переход к материнству и уход за женщиной.
- Пренатальные дискуссии должны включать планы репродуктивной жизни женщины, в том числе желание и сроки для любых будущих беременностей. Намерения женщины забеременеть в будущем обеспечивает контекст для совместного принятия решений относительно вариантов контрацепции.
- В идеале в течение первых 3 недель после родов все женщины должны иметь контакт со специалистами по охране материнства. Этот первоначальный контакт должен сопровождаться постоянным уходом по мере необходимости, завершаясь всесторонним визитом не позднее чем через 12 недель после рождения.
- Время всестороннего послеродового посещения должно быть индивидуализировано и акцентировано на женщине.
- Всесторонний послеродовой визит должен включать полную оценку физического, социального и психологического благополучия.
- Женщинам с беременностью, осложненной преждевременными родами, гестационным сахарным диабетом или гипертоническими расстройствами гестации, следует обратить внимание, что эти расстройства ассоциируются с более высоким риском развития кардиометаболических заболеваний у матери.
- Женщин с хроническими заболеваниями, такими, как гипертонические расстройства, ожирение, сахарный диабет, патология щитовидной железы, заболевания почек, расстройства настроения и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, следует проконсультировать относительно важности своевременного наблюдения у своего акушера-гинеколога или работником первичной медико-санитарной помощи для постоянной координации ухода.
- Для женщины, которая перенесла выкидыш, мертворождение или смерть новорожденного, необходимо обеспечить последующее наблюдение акушером-гинекологом.
- Оптимизация ухода и поддержка семей после родов потребует изменений в политике. Изменения в сфере послеродового ухода должны поддерживаться политикой возмещения расходов, которая стимулирует уход после родов в качестве постоянного процесса, а не отдельных визитов.

Введение

Неделя после рождения – критический период для женщины и ее ребенка, создающий условия для долгосрочного здоровья и благополучия. В течение этого периода женщи-

на адаптируется к многочисленным физическим, социальным и психологическим изменениям. Она оправляется от родов, адаптируется к гормональным изменениям и учится кормить и ухаживать за новорожденным [1]. В дополнение к тому, чтобы быть радостным и волнующим, этот «четвертый триместр» может представлять значительные проблемы для женщин, в том числе недостаток сна, усталость, боль, проблемы с грудным вскармливанием, стресс, начало или обострение психических расстройств, отсутствие сексуального желания и недержание мочи [2–4]. Женщинам также, возможно, придется столкнуться с ранее существовавшими социальными проблемами, такими, как зависимость от наркотиков, насилие со стороны интимных партнеров и другие проблемы. В это время послеродовая помощь часто разделяется среди специалистов по оказанию медицинских услуг по охране здоровья матери и ребенка в связи с процессом перехода из стационарных в амбулаторные учреждения, что влияет на эффективность [5].

Домашние посещения предусматриваются в некоторых программах; однако в настоящее время большинство женщин в Соединенных Штатах должны самостоятельно ориентироваться в послеродовой период до традиционного послеродового визита (через 4–6 недель после родов). Недостаточное внимание к потребностям по охране здоровья матерей вызывает особую озабоченность, учитывая, что более половины случаев младенческой смертности происходит после рождения [6]. Учитывая настоятельную необходимость снижения тяжелой материнской заболеваемости и смертности, настоящее Мнение Комитета АКАГ было пересмотрено, чтобы акцентировать важность «четвертого триместра» и предложить новую парадигму послеродового ухода.

Переопределение послеродового ухода

После рождения многие культуры предписывают 30–40-дневный период отдыха и восстановления, а женщина и ее новорожденный окружены и поддерживаются членами семьи и сообщества [7]. Многие аграрные культуры сохраняют послеродовые ритуалы, включая традиционные продукты питания и помощь в домашнем хозяйстве. Эти традиции поддерживаются некоторыми культурными группами, но для многих женщин в Соединенных Штатах 6-недельный послеродовой визит подчеркивает период без официальной или неофициальной поддержки для матери. Акушеры-гинекологи и другие медицинские работники имеют уникальную квалификацию, позволяющую помочь каждой женщине получить доступ к клиническим и социальным ресурсам, которые необходимы ей для успешного перехода от беременности к материнству.

Чтобы оптимизировать здоровье женщин и младенцев, послеродовой уход должен стать непрерывным процессом оказания услуг и поддержкой, адаптированной к индивидуальным потребностям каждой женщины, а не одной встречей. Действительно, в качественных исследованиях женщины отметили, что основное внимание уделяется охране здоровья женщин в антенатальный период, но уход в послеродовой период имеет редкий и запаздывающий характер [8]. Американский колледж акушеров и гинекологов рекомендует, чтобы вместо обычного «шестинедельного» время проведения всеобъемлющего послеродового

обследования было индивидуализировано к каждой женщине. Чтобы лучше удовлетворять потребности женщин в послеродовой период, в идеале уход может включать первоначальные консультации лично или по телефону в течение первых 3 недель послеродового периода для решения острых проблем. Эта первоначальная оценка должна сопровождаться постоянным уходом по мере необходимости, завершаясь всесторонним осмотром женщины не позднее чем через 12 недель после рождения ребенка. Политика страхового покрытия должны быть нацелена на поддержку этого индивидуального подхода к уходу в «четвертом триместре» (см. «Страхование и послеродовой уход»).

Увеличение вовлеченности

В настоящее время до 40% женщин не совершают послеродовой визит. Недостаточное распространение послеродового ухода затрудняет лечение хронических заболеваний и доступ к эффективной контрацепции, что увеличивает риск коротких сроков между беременностями и преждевременных родов. Показатели посещаемости ниже среди населения с ограниченными ресурсами [9, 10], что способствует неравенству в отношении здравоохранения.

Увеличение доли пациентов, совершающих послеродовой визит, является целью программы «Здоровые люди-2020». Стратегии повышения посещаемости включают, но не ограничиваются следующими мерами: обсуждение важности послеродового ухода во время дородовых посещений; использование консультантов-ровесников, акушерок, послеродовых медсестер для поощрения дальнейшего послеродового ухода; планирование посещений после родов в период дородового ухода или до выписки из больницы; использование коммуникационных технологий (например электронной почты, смс и приложения), чтобы напоминать женщинам о расписании послеродовых визитов [11], и увеличение доступности оплачиваемых больничных и оплачиваемого отпуска по уходу за ребенком.

Оптимальный послеродовой уход предоставляет возможность для улучшения общего состояния здоровья и благополучия женщин, но данные свидетельствуют о том, что нынешнее состояние ухода не соответствует этой цели. При национальном опросе менее половины женщин, совершивших послеродовой визит, сообщили, что они получили достаточную информацию о послеродовой депрессии, наилучшем интервале между родами, здоровом питании, важности упражнений или изменениях в их сексуальной реакции и эмоциях [12]. Следует отметить, что упреждающие советы улучшают материнское благополучие: в рандомизированном контролируемом исследовании перед выпиской из больницы проводилась 15 минутная упреждающая консультация, после чего через 2 недели проводился телефонный разговор. Это привело к снижению симптомов депрессии и увеличению продолжительности грудного вскармливания в течение 6 месяцев после родов среди афро-американских и латиноамериканских женщин [13, 14].

Пренатальная подготовка

Предварительная подготовка должна начинаться во время беременности с разработки плана послеродового ухода, который учитывает переход к материнству и уход за женщиной [15] (табл. 1). Предварительная подготовка должна включать обсуждение вопросов грудного вскармливания [16, 17], состояния «бэби-блюз», эмоционального состояния после родов и проблемы материнства и восстановления после родов [18]. В пренатальных рекомендациях должны быть также рассмотрены планы долгосрочного лечения хронических заболеваний, таких, как психические, сахарный диабет, гипертония и ожирение, и в том числе

определение специалиста первичной медико-санитарной помощи, который будет заботиться о пациенте после окончания послеродового периода. В рамках этих рекомендаций специалисты по оказанию медицинских услуг должны обсудить назначение и стоимость послеродового клинического ухода, а также типы доступных услуг и поддержки.

(Примечание переводчика: «Бэби-блюз» – процесс естественного послеродового восстановления, период материнской адаптации. В это время женщина может ощущать необъяснимые перепады настроения или приступы плохого настроения, когда вдруг без видимой причины возникает желание плакать, может охватывать чувство тревоги, беспомощности и растерянности. Часто возникает раздражительность и обида на окружающих).

Планирование рождаемости

Начав с пренатального ухода, пациентка и ее акушер-гинеколог или другой работник акушерской службы должны обсудить дальнейшие репродуктивные планы женщины, включая желание и сроки любых будущих беременностей [19]. Женщинам следует рекомендовать избегать интервалов между беременностями менее 6 месяцев и проконсультировать их о рисках и преимуществах повторной беременности ранее чем через 18 месяцев после родов [20]. По данным исследований, короткие интервалы между беременностями также связаны с сокращением частоты вагинальных родов после кесарева сечения у женщин [21].

Репродуктивные планы женщины обеспечивают контекст для совместного принятия решений относительно вариантов контрацепции [22]. Совместное принятие решений приводит к переговорам двух экспертов: пациента и медицинского работника. Поставщик медицинских услуг является экспертом в клиническом опыте, пациент осведомлен о своих обстоятельствах, ощущениях и ценностях [23]. Как утверждает Всемирной организацией здравоохранения, при выборе времени для следующей беременности «лица и пары должны учитывать риски и преимущества для здоровья наряду с другими обстоятельствами, такими, как их возраст, фертильность, стремление иметь детей, доступ к медицинским услугам, поддержка в воспитании детей, социально-экономические обстоятельства и личные предпочтения» [24]. Учитывая сложную историю злоупотребления стерилизацией [25] и борьбы с рождаемостью среди маргинализированных женщин, следует позаботиться о том, чтобы каждой женщине предоставлялась информация о полном спектре вариантов контрацепции, чтобы она могла выбрать метод, наиболее подходящий для ее потребностей [26].

План послеродового ухода

Во время беременности женщина и ее акушер-гинеколог или другой работник акушерской службы должны разработать план послеродового ухода и определить группу по послеродовому уходу, включая семью и друзей, которые будут оказывать социальную и материальную поддержку в течение нескольких месяцев после рождения, а также медицинское учреждение, которое будет нести основную ответственность по уходу за женщиной и ее ребенком после рождения [19]. Предлагаемые компоненты группы послеродового ухода и план ухода приведены в табл. 1 и табл. 2. План медицинского обслуживания должен определить специалиста первичной медико-санитарной помощи и других медицинских работников (например психиатра), которые будут заниматься хроническими медицинскими проблемами после окончания послеродового периода. Если акушер-гинеколог выполняет функции первичной медико-санитарной помощи, то переход к другому врачу первичной помощи не требуется.

Предлагаемые компоненты плана послеродового ухода

Элемент	Компоненты
Команда по уходу	Имя, номер телефона и адрес офиса или клиники для каждого члена команды по уходу
Послеродовые визиты	Время, дата и место для визита (визитов) после родов; контактный номер телефона для планирования или перепланирования встречи
План питания для новорожденных	Предполагаемый метод грудного вскармливания, общественная поддержка (например, «горячие линии» для кормящих матерей, группы матерей), ресурсы для возвращения на работу
Планирование рождаемости и соразмерная контрацепция	Планируемое количество детей и сроки следующей беременности, метод контрацепции, инструкции о том, когда начинать, эффективность, потенциальные побочные эффекты и член команды помощи для связи по возникшим вопросам
Осложнения беременности	Осложнения беременности и рекомендованные результаты наблюдения или обследования (например, скрининг глюкозы для гестационного сахарного диабета, проверка артериального давления при гестационной гипертензии), а также рекомендации по снижению риска для любых будущих беременностей
Неблагоприятные результаты беременности, связанные с ASCVD	Неблагоприятные результаты беременности, связанные с ASCVD, нуждаются в оценке базового уровня ASCVD, а также в связи с обсуждением ASCVD необходимости проведения ежегодной оценки и необходимости профилактики ASCVD на протяжении всей жизни
Психическое здоровье	Предварительные консультации относительно признаков и симптомов послеродовой депрессии или тревоги; рекомендации для женщин с тревогой, депрессией или другими психическими проблемами, выявленными во время беременности или в послеродовой период
Послеродовые проблемы	Рекомендации по решению послеродовых проблем (то есть упражнения на тазовом уровне для стрессового недержания мочи, водная смазка для диспареунии)
Хронические заболевания	План лечения хронических физических и психических заболеваний и член группы по уходу, ответственный за последующее наблюдение

Таблица 2

Группа по послеродовому уходу

Член группы	Роль
Друзья, члены семьи	<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечивают женщине помощь в уходе за младенцем, при грудном вскармливании, уходе за старшими детьми • Помогают с практическими потребностями, такими, как питание, домашние дела и транспорт • Следят за появлением признаков и симптомов осложнений, включая психическое здоровье
Поставщик первичной акушерской помощи (акушер-гинеколог, сертифицированная медсестра-акушерка, семейный врач, практикующая медсестра)	<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечивает оценку и удовлетворение потребностей пациента в послеродовой период до всестороннего послеродового визита <ul style="list-style-type: none"> • «Первый звонок» для острых проблем в послеродовой период • Также может обеспечить постоянную рутинную заботу о женщинах после всестороннего послеродового визита
Поставщик первичной педиатрической помощи (педиатр, семейный врач, педиатрическая медсестра)	<ul style="list-style-type: none"> • Поставщик первичной медико-санитарной помощи для ребенка после выписки из родильного дома
Поставщик первичной медицинской помощи (также может быть поставщиком акушерской помощи)	<ul style="list-style-type: none"> • Совместно наблюдают за хроническими заболеваниями (например, гипертонией, сахарным диабетом, депрессией) в послеродовой период • Принимает на себя основную ответственность за постоянное медицинское обслуживание после всестороннего послеродового визита
Поддержка кормления грудью (сертифицированные консультанты и преподаватели, поддержка ровесников)	<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечивает упреждающее руководство и поддержку грудного вскармливания
Координатор ухода или руководитель проекта	<ul style="list-style-type: none"> • Координация медицинских и социальных услуг среди членов группы послеродового ухода
Домашние посетители (например, семейное партнерство для нянек, «Здоровое Начало»)	<ul style="list-style-type: none"> • Предоставляет услуги для посещения на дому для удовлетворения конкретных потребностей матери и младенца после выписки из роддома
Специализированные консультанты	<ul style="list-style-type: none"> • Участвуют в решении сложных медицинских проблем в послеродовой период • Обеспечивает консультирование перед планируемыми беременностями

Переход от дородового к послеродовому уходу

План послеродового ухода должен быть пересмотрен и обновлен после родов. Женщины часто не уверены в том, к кому обращаться с послеродовыми проблемами [27]. В недавнем опросе в США каждая четвертая женщина после родов не имела номера телефона поставщика медицинских услуг для того, чтобы контактировать с ним по любым вопросам в отношении себя или своих детей [12]. Поэтому предлагается, чтобы план ухода включал контактную информацию и письменные инструкции относительно сроков дальнейшего послеродового ухода и наблюдения. Подобно тому, как медицинский работник ведет уход за женщиной во время беременности, акушер-гинеколог или другой специалист должны взять на себя ответственность за ее послеродовой уход [15]. Этот человек является основным контактным лицом для женщины, других членов группы послеродового ухода касательно любых проблем со здоровьем у матери и ребенка. Когда женщина выписывается из стационара, но ожидается длительная госпитализация младенца далеко от места проживания женщины, местный акушер-гинеколог или другой медицинский работник должен быть идентифицирован как контактное лицо и должна быть произведена передача соответствующей информации. Подобный обмен информацией должен происходить, даже если роды проходили не в местной больнице.

Наиболее существенная заболеваемость возникает в ранний послеродовой период; более половины случаев младенческой смерти происходит после родов [6]. Оценка артериального давления рекомендуется женщинам с гипертоническими расстройствами при беременности не позднее 7–10 дней после родов [28], а женщин с тяжелой гипертонией следует наблюдать в течение 72 часов после родов; другие эксперты рекомендовали проводить обследование через 3–5 дней [29]. Такое обследование имеет решающее значение, учитывая, что более половины послеродовых инсультов происходят в течение 10 дней после выписки [30]. Также может быть полезно индивидуальное наблюдение для женщин с высоким риском осложнений, таких, как послеродовая депрессия [31], раны после кесарева сечения или рана на промежности, трудности с лактацией или хронические состояния, такие, как приступы судорог, требующие послеродового лечения. Для женщин со сложными медицинскими проблемами может потребоваться несколько посещений для облегчения выздоровления после родов.

Следует отметить, что даже среди женщин без факторов риска распространены такие проблемы, как сильные кровотечения, боль, физическое истощение и недержание мочи [12]. Руководства Всемирной организации здравоохранения по послеродовому уходу включают регулярное послеродовое обследование всех женщин и новорожденных в течение 3 дней, 1–2 недель и 6 недель после родов [32]. Руководства Национального института по вопросам здравоохранения и ухода рекомендуют скрининг всех женщин с целью оказания помощи в преодолении состояния «эпидемии» через 10–14 дней после рождения, а также чтобы облегчить раннее выявление и лечение послеродовой депрессии [15]. Консультации в первые несколько недель также позволяют женщинам достичь своих целей в отношении грудного вскармливания: среди женщин с ранним отлучением от груди 20% прекратили грудное вскармливание в течение 6 недель после родов [33], до традиционного послеродового обследования. Для решения этих общих проблем после родов в идеале все женщины должны иметь контакт со специалистом по уходу за матерью в течение первых 3 недель после родов.

Обследование не обязательно должно проводиться в ходе личного визита, а полезность личного присутствия

должна оцениваться в соотношении тяжести поездки и посещения врача с новорожденным. Дополнительные механизмы для оценки здоровья женщин после родов включают домашние визиты [34], поддержку по телефону [35, 36], текстовые сообщения [37], удаленный мониторинг артериального давления [38, 39], использование специальных приложений [40]. Поддержка по телефону в послеродовой период, по-видимому, снижает показатели депрессии, улучшает результаты грудного вскармливания и повышает удовлетворенность пациентов, хотя данные неоднозначны [35, 36].

Всесторонний послеродовой визит и переход к улучшенному уходу за женщинами*Время визита*

Ранее всесторонний послеродовой визит, как правило, планировался между 4-й и 6-й неделями после родов – эти временные рамки, вероятно, отражают культурные традиции сорокадневного восстановления для женщин и их детей [41].

Однако в настоящее время 23% работающих женщин возвращаются на работу в течение 10 дней после родов и еще 22% возвращаются к работе в срок от 10 дней до 40 дней [42]. Поэтому сроки всестороннего послеродового визита должны быть индивидуализированы и ориентированы на женщин, но не превышать 12 недель с момента рождения. Сроки также должны учитывать любые изменения условий страхового покрытия, ожидаемые после родов. На всех послеродовых посещениях акушерам-гинекологам и другим поставщикам акушерских услуг следует учитывать необходимость дальнейших и дополнительных посещений. Независимо от времени всесторонний послеродовой визит является медицинским назначением, а не знаком окончания восстановления. Акушеры-гинекологи и другие акушерские работники должны обеспечить понимание со стороны женщины, ее семьи и работодателя, что совершение всестороннего визита после родов не устраняет необходимости в продолжении восстановления и поддержки через 6 недель после родов и далее.

Составляющие визита

При всестороннем послеродовом визите необходимо проводить полную оценку физического, социального и психологического благополучия, включая следующее (Вставка 1): настроение и эмоциональное благополучие; уход за младенцами и кормление; сексуальность, контрацепция и интервалы между родами; сон и усталость; физическое восстановление после родов; лечение хронических заболеваний и поддержание здоровья.

Всесторонний послеродовой визит дает женщине возможность задать вопросы о ее родах и любых осложнениях [15]. Соответствующие данные должны быть просмотрены и задокументированы в медицинской карте. Травматический родовой опыт может вызвать посттравматическое стрессовое расстройство после родов, которое поражает 3–16% женщин [43]. Травма всегда в центре внимания, и медицинские специалисты должны знать, что женщина может воспринимать роды как травму, даже если она и ее ребенок здоровы. Следует обсудить осложнения со стороны рисков для будущих беременностей, возможное назначение 17 α -гидроксипрогестерон капроата для снижения риска рецидивирующих преждевременных родов или ацетилсалициловой кислоты для снижения риска преэклампсии. Следует просмотреть любые отчеты о плацентарной патологии и поделиться этой информацией с пациентом. Следует дать рекомендации по оптимизации здоровья матери в период между беременностями [44], например, по лечению сахарного диабета и поддержания оптимальной массы тела [45].

Вставка 1.

Компоненты послеродового ухода

Настроение и эмоциональное благополучие

- Обследование на послеродовую депрессию и тревогу с помощью проверенного инструмента [1, 2]
- Предоставление рекомендаций относительно местных ресурсов для поддержки
- Скрининг курения; консультирование по поводу риска рецидива в послеродовой период [3]
- Скрининг на употребление психоактивных веществ и направление на лечение при необходимости [4]
- Наблюдение за ранее существовавшими психическими расстройствами, назначение или подтверждение исполнения назначений относительно психического здоровья и подбор лекарств, подходящих для послеродового периода.

Помощь с ребенком и кормление

- *Оцените комфорт и уверенность в уходе за новорожденными, включая:*
 - метод кормления
 - стратегию ухода за детьми при возвращении на работу или в школу
 - обеспечение младенца помощью педиатрического медицинского учреждения
 - обеспечение иммунизации всех опекунов [5]
- *Оцените комфорт и уверенность при грудном вскармливании, в том числе:*
 - боль, связанную с грудным вскармливанием [6]
 - руководство по материально-техническому обеспечению и законным правам на сцеживание молока при возвращении на работу или в школу [7,8]
 - рекомендации относительно возвращения фертильности во время лактации; беременность маловероятна, если менструации не начались, младенец меньше шести месяцев, а ребенок полностью или почти полностью на грудном вскармливании без перерывов более 4–6 часов между сеансами грудного вскармливания [9]
 - рассмотреть теоретические проблемы, связанные с гормональной контрацепцией и грудным вскармливанием, в контексте желания каждой женщины кормить грудью и риска незапланированной беременности [7]
- *Оценить материальные потребности, такие, как стабильное жилье, коммунальные услуги, продукты питания и подгузники, со ссылками на доступные ресурсы при необходимости.*

Сексуальность, контрацепция и интервал между родами

- Предоставлять рекомендации относительно сексуальности, менеджмента диспареунии и возобновления половой жизни
- Оценить желание дальнейших беременностей и репродуктивные планы [10]
- Объясните необходимость избежание интервала между беременностями менее 6 месяцев и обсудите риски и преимущества повторной беременности после 18 месяцев
- Проанализировать рекомендации по предотвращению повторных осложнений беременности, например, назначение 17 α -гидроксипрогестерона капроата для снижения риска рецидивирующих преждевременных родов или ацетилсалициловой кислоты для снижения риска преэклампсии
- Выберите метод контрацепции, который отражает заявленные потребности и предпочтения пациента, при возможности и необходимости установите реверсивные противозачаточные средства длительного действия (LARC) [11]

Сон и усталость

- Обсудите варианты устранения усталости и нарушения сна
- Привлечь семью и друзей к оказанию помощи в выполнении обязанностей по уходу

Физическое восстановление после родов

- Оценить заживание промежности или раны после кесарева сечения; дать рекомендации относительно нормального и пролонгированного выздоровления [12]
- Оценить наличие уринального и фекального недержания с направлением на физиотерапию или в урогинекологию при наличии показаний [13, 14]
- Обеспечить действенное руководство по возобновлению физической активности и достижению здоровой массы тела [15].

Лечение хронических заболеваний

- Обсудите осложнения беременности, если таковые имеются, и их последствия для будущего деторождения и долгосрочного здоровья матери, включая ASCVD
- Проведите скрининг глюкозы для женщин с гестационным сахарным диабетом: тест на глюкозу в плазме натощак или 75-граммовый 2-часовой тест на толерантность к глюкозе в крови [16]
- Проверьте выбор лекарств и дозы, принимая во внимание наличие/отсутствие грудного вскармливания, используя надежный ресурс, такой, как LactMed

Охрана здоровья

- Просмотрите историю вакцинации и сделайте указанные прививки, в том числе завершающие серию, инициированную в начале или после родов [17]
- Проведите скрининг женщины, в том числе тест на HPV, и вагинальное обследование при наличии показаний [18].

1. Screening for perinatal depression. Committee Opinion No. 630. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;125:1268–71.
2. Earls MF. Incorporating recognition and management of perinatal and postpartum depression into pediatric practice. Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 2010;126:1032–9.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Tobacco and nicotine cessation toolkit. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2016.
4. Opioid use and opioid use disorder in pregnancy. Committee Opinion No. 711. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;130:e81–94.
5. American Academy of Pediatrics. Protect infants against pertussis: cocooning through Tdap vaccination. Washington, DC: AAP. Available at: https://www.aap.org/enus/Documents/immunization_protect_infants_against_pertussis.pdf. Retrieved January 23, 2018.
6. Berens P, Eglash A, Malloy M, Steube AM. ABM Clinical Protocol #26: persistent pain with breastfeeding. *Breastfeed Med* 2016;11:46–53.
7. Optimizing support for breastfeeding as part of obstetric practice. Committee Opinion No. 658. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;127:e86–92.
8. Breastfeeding in underserved women: increasing initiation and continuation of breastfeeding. Committee Opinion No. 570. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013;122:423–8.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Lactational amenorrhea method. In: US medical eligibility criteria (US MEC) for contraceptive use. Atlanta (GA): CDC; 2017.
10. Reproductive life planning to reduce unintended pregnancy. Committee Opinion No. 654. American Col-

lege of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;127:e66–9.

11. Immediate postpartum long-acting reversible contraception. Committee Opinion No. 670. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;128:e32–7.

12. MacArthur C, Winter HR, Bick DE, Lilford RJ, Lancashire RJ, Knowles H, et al. Redesigning postnatal care: a randomised controlled trial of protocol-based midwifery-led care focused on individual women's physical and psychological health needs. *Health Technol Assess* 2003; 7:1–98.

13. Prevention and management of obstetric lacerations at vaginal delivery. Practice Bulletin No. 165. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;128:e1–15.

14. Urinary incontinence in women. Practice Bulletin No. 155. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;126:e66–81.

15. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obesity toolkit. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2016.

16. Gestational diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin No. 190. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2018;131:e49–64.

17. American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization for women. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2017.

19. Conry J, Brown H. Well-Woman Task Force: Components of the Well-Woman Visit. *Obstet Gynecol* 2015;126:697–701.

Неблагоприятные результаты беременности и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Существуют факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые появляются во время беременности, и эти факторы риска становятся важным предиктором развития атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания в будущем (ASCVD). Осложнения, такие, как преждевременные роды, гестационный сахарный диабет, гестационная гипертензия, преэклампсия и эклампсия, связаны с большим риском ASCVD [46]. Поэтому беременность является естественным «стресс-тестом», определяющим женщин, подверженных риску. Но поскольку эти проявления часто исчезают в послеродовой период, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний часто не принимается во внимание. Данные относительно неблагоприятных исходов беременности также не оцениваются при использовании оценки риска ASCVD.

Поэтому женщинам с беременностью, осложненной преждевременными родами, гестационным сахарным диабетом или гипертоническими расстройствами, следует обратить внимание, что эти расстройства связаны с более высоким риском развития кардиометаболических заболеваний. Эти женщины должны пройти оценку риска ASCVD [47, 48], уделяя особое внимание влиянию социальных условий на развитие кардиометаболических заболеваний [49]. После родов все женщины с гестационным диабетом должны проходить скрининг глюкозы с помощью теста на глюкозу в плазме натощак или 2-часовой тест на толерантность к глюкозе с 75-граммовой дозой [45]. Любые осложнения во время беременности должны быть задокументированы в электронной медицинской карте женщины для содействия эффективному переходу на лечение и информированию о будущем скрининге и лечении.

Хронические заболевания

Женщинам с хроническими заболеваниями, такими, как гипертонические расстройства, ожирение, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, почечная болезнь, расстройства настроения и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, следует подчеркнуть важность постоянного наблюдения со стороны акушера-

гинеколога или работника первичной медико-санитарной помощи. Назначение лекарств, таких, как противоэпилептические средства и психотропные средства, должны быть пересмотрены, чтобы гарантировать, что доза была скорректирована с учетом отражения послеродовой физиологии и что выбранные лекарства допустимо принимать во время лактации. Библиотека LactMed Национальной библиотеки медицины США является бесплатным онлайн-ресурсом, который обеспечивает достоверную информацию по безопасности лекарств во время лактации (www.toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm).

Потеря беременности

Для женщины, которая перенесла выкидыш, мертворождение или смерть новорожденного, необходимо обеспечить дальнейшее наблюдение с акушером-гинекологом или другим представителем акушерской службы. Ключевыми элементами этого визита являются эмоциональная поддержка и консультирование по поводу утраты; направление, при необходимости, к консультантам и в группу поддержки; обзор любых лабораторных и патологических исследований, связанных с потерей; и консультирование по поводу возможных рисков при планировании последующих беременностей [50].

Переход к непрерывному наилучшему уходу за женщиной

В послеродовой период женщина и ее акушер-гинеколог или другой специалист акушерской службы должны изменить план послеродового ухода, чтобы определить поставщика медицинских услуг, который возьмет на себя основную ответственность за ее постоянное лечение. В течение этого переходного периода также должны быть выданы соответствующие рекомендации другим членам команды. Если акушер-гинеколог или другой поставщик акушерской помощи также является и поставщиком ее первичной медико-санитарной помощи, передача информации не требуется. Если же ответственность передается другому специалисту первичной медико-санитарной помощи, акушер-гинеколог несет ответственность за обеспечение связи и передачи данных для понимания последствий любых осложнений беременности для будущего здоровья женщины и обеспечения непрерывности медицинской помощи. Письменные рекомендации по наблюдению и уходу за женщиной, а также по любым текущим медицинским вопросам должны быть задокументированы в медицинской карте, предоставленной пациенту, и переданы соответствующим членам группы послеродового ухода, включая ее основного поставщика медицинских услуг.

Предоставляя комплексный уход, ориентированный на женщину после родов, акушер-гинеколог и другие поставщики акушерской помощи могут помочь каждой женщине оптимизировать свое долгосрочное здоровье и благополучие.

Страхование и послеродовая помощь

Оптимизация ухода и поддержки семей после родов требует изменений в страховке. Изменения в сфере послеродового ухода должны облегчаться политикой возмещения расходов, которая рассматривает уход после родов в качестве постоянного процесса, а не как отдельный визит. В более широком плане положение об оплачиваемом отпуске по уходу за ребенком имеет важное значение для улучшения здоровья женщин и детей и уменьшения неравенства. Американский колледж акушеров и гинекологов рассматривает оплачиваемый отпуск по уходу за ребенком как необходимый, включая сохранение всех льгот и 100% оплаты в течение, как минимум, 6 недель [52]. Акушеры-гинекологи должны быть в авангарде политических усилий, чтобы все женщины могли восстановиться после родов и воспитывать своих детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aber C, Weiss M, Fawcett J. Contemporary women's adaptation to motherhood: the first 3 to 6 weeks postpartum. *Nurs Sci Q* 2013;26:344–51.
2. Burgio KL, Zyczynski H, Locher JL, Richter HE, Redden DT, Wright KC. Urinary incontinence in the 12-month postpartum period. *Obstet Gynecol* 2003;102:1291–8.
3. Declercq ER, Sakala C, Corry MP, Applebaum S, Herrlich A. Major survey findings of Listening to Mothers(SM) III: new mothers speak out: report of national surveys of women's childbearing experiences conducted October-December 2012 and January-April 2013. *J Perinat Educ* 2014;23:17–24.
4. Haran C, van Driel M, Mitchell BL, Brodribb WE. Clinical guidelines for postpartum women and infants in primary care—a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:51.
5. Wise PH. Transforming preconceptional, prenatal, and interconceptional care into a comprehensive commitment to women's health. *Womens Health Issues* 2008;18:S13–8.
6. Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Steiner C, Heuton KR, et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [published erratum appears in *Lancet* 2014;384:956]. *Lancet* 2014;384: 980–1004.
7. Eberhard-Gran M, Garthus-Niegel S, Garthus-Niegel K, Eskild A. Postnatal care: a cross-cultural and historical perspective. *Arch Womens Ment Health* 2010;13:459–66.
8. Tully KP, Stuebe AM, Verbiest SB. The fourth trimester: a critical transition period with unmet maternal health needs. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:37–41.
9. Bennett WL, Chang HY, Levine DM, Wang L, Neale D, Werner EF, et al. Utilization of primary and obstetric care after medically complicated pregnancies: an analysis of medical claims data. *J Gen Intern Med* 2014;29:636–45.
10. Bryant AS, Haas JS, McElrath TF, McCormick MC. Predictors of compliance with the postpartum visit among women living in healthy start project areas. *Matern Child Health J* 2006;10:511–6.
11. Centers for Medicare and Medicaid Services. Resources on strategies to improve postpartum care among Medicaid and CHIP populations. Baltimore (MD): CMS; 2015.
12. Declercq ER, Sakala C, Corry MP, Applebaum S, Herrlich A. Listening to Mothers(SM) III: new mothers speak out. New York (NY): Childbirth Connection; 2013.
13. Howell EA, Balbierz A, Wang J, Parides M, Zlotnick C, Leventhal H. Reducing postpartum depressive symptoms among black and Latina mothers: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;119:942–9.
14. Howell EA, Bodnar-Deren S, Balbierz A, Parides M, Bickell N. An intervention to extend breastfeeding among black and Latina mothers after delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:239.e1–5.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Postnatal care. Quality standard. Manchester: NICE; 2013.
16. Optimizing support for breastfeeding as part of obstetric practice. Committee Opinion No. 658. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016; 127:e86–92.
17. Breastfeeding in underserved women: increasing initiation and continuation of breastfeeding. Committee Opinion No. 570. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2013;122:423–8.
18. Martin A, Horowitz C, Balbierz A, Howell EA. Views of women and clinicians on postpartum preparation and recovery. *Matern Child Health J* 2014;18:707–13.
19. Reproductive life planning to reduce unintended pregnancy. Committee Opinion No. 654. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016; 127:e66–9.
20. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA* 2006;295:1809–23.
21. Vaginal Birth After Cesarean Delivery. ACOG Practice Bulletin No. 184. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;130:e217–33.
22. Block DE, Kurtzman C. Family planning in a healthy, married population: operationalizing the human rights approach in an Israeli health service setting. *Am J Public Health* 1984;74:830–3.
23. Barry MJ, Edgman-Levitan S. Shared decision making – pinnacle of patient-centered care. *N Engl J Med* 2012;366: 780–1.
24. World Health Organization. Report of a WHO technical consultation on birth spacing. Geneva: WHO; 2005.
25. Harris LH. Sterilization of Women: Ethical Issues and Considerations. Committee Opinion No. 695. *Obstet Gynecol* 2017;129:e109–16.
26. National Women's Health Network, SisterSong Women of Color Reproductive Justice Coalition. Long-acting reversible contraception statement of principles. Washington, DC: NWHN; 2017.
27. Brodribb W, Zadoroznyj M, Dane A. The views of mothers and GPs about postpartum care in Australian general practice. *BMC Fam Pract* 2013;14:139.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Guideline summary. Albany (NY): NYSDOH; 2013.
29. New York State Department of Health. Hypertensive disorders in pregnancy. Guideline summary. Albany (NY): NYSDOH; 2013.
30. Too G, Went T, Boehme AK, Miller EC, Leffert LR, Attenello FJ, et al. Timing and Risk Factors of Postpartum Stroke. *Obstet Gynecol* 2018;1:70–8.
31. Screening for perinatal depression. Committee Opinion No. 630. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;125:1268–71.
32. World Health Organization. Maternal, newborn, child and adolescent health. Geneva: WHO; 2013.
33. Stuebe AM, Horton BJ, Chetwynd E, Watkins S, Grewen K, Meltzer-Brody S. Prevalence and risk factors for early, undesired weaning attributed to lactation dysfunction. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23:404–12.
34. Dodge KA, Goodman WB, Murphy RA, O'Donnell K, Sato J, Guptill S. Implementation and randomized controlled trial evaluation of universal postnatal nurse home visiting. *Am J Public Health* 2014;104(suppl 1):S136–43.
35. Lavender T, Richens Y, Milan SJ, Smyth RM, Dowswell T. Telephone support for women during pregnancy and the first six weeks postpartum. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD009338. PMID: 23881662. DOI: 10.1002/14651858.CD009338. pub2.
36. Miller YD, Dane AC, Thompson R. A call for better care: the impact of postnatal contact services on women's parenting confidence and experiences of postpartum care in Queensland, Australia. *BMC Health Serv Res* 2014;14:635.
37. Gallegos D, Russell-Bennett R, Preville J, Parkinson J. Can a text message a week improve breastfeeding? *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:374.
38. Rhoads SJ, Serrano CI, Lynch CE, Ounpraseuth ST, Gauss CH, Payakachat N, et al. Exploring implementation of m-health monitoring in postpartum women with hyper-tension. *Telemed J E Health* 2017;23:833–41.
39. Hirshberg A, Bittle MD, VanDerTuyn M, Mahraj K, Asch DA, Rosin R, et al. Rapid-cycle innovation testing of text-based monitoring for management of postpartum hypertension. *J Clin Outcomes Manage* 2017;24:77–85.
40. Danbjorg DB, Wagner L, Kristensen BR, Clemensen J. Intervention among new parents followed up by an interview study exploring their experiences of telemedicine after early postnatal discharge. *Midwifery* 2015;31:574–81.
41. World Health Organization. Postpartum care of the mother and newborn: a practical guide. Report of a technical working group. Geneva: WHO; 1998.
42. Klerman J, Daley K, Pozniak A. Family medical leave in 2012: technical report. Cambridge (MA): ABT Associates Inc; 2014.
43. Grekin R, O'Hara MW. Prevalence and risk factors of postpartum posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2014;34:389–401.
44. Lu MC, Kotelchuck M, Culhane JF, Hobel CJ, Klerman LV, Thorp JM, Jr. Preconception care between pregnancies: the content of internatal care. *Matern Child Health J* 2006;10:S107–22.
45. Gestational diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin No. 190. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2018;131:e49–64.
46. Gulati M. Improving the cardiovascular health of women in the nation: moving beyond the bikini boundaries. *Circulation* 2017;135:495–8.
47. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association [published erratum appears in *Circulation* 2011;124:e427]. *Circulation* 2011;123:1243–62.
48. Rich-Edwards JW, Fraser A, Lawlor DA, Catov JM. Pregnancy characteristics and women's future cardiovascular health: an underused opportunity to improve women's health? *Epidemiol Rev* 2014;36:57–70.
49. Challenges for overweight and obese women. Committee Opinion No. 591. American College of Obstetricians and Gynecologists [published erratum appears in *Obstet Gynecol* 2016;127:166]. *Obstet Gynecol* 2014;123:726–30.
50. Management of stillbirth. ACOG Practice Bulletin No. 102. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009;113:748–61.
51. Burtle A, Bezruchka S. Population health and paid parental leave: what the United States can learn from two decades of research. *Healthcare (Basel)* 2016;4:30.
52. American College of Obstetricians and Gynecologists. Paid parental leave. Statement of Policy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2016.



ФЛОРИКА



**Флорика – інтимна чистота,
свіжість, бажаність...**

**Унікальна вагінальна пробіотична
система, для лікування вагінітів
та бактеріального вагінозу**



Інформація у цьому матеріалі призначена для фахівців охорони здоров'я.

Флорика, вагінальні супозиторії. Один супозиторій містить не менше 5×10^7 молочнокислих бактерій (*Lactobacillus acidophilus* та *Bifidobacterium*), лактозу, аскорбінову кислоту, фолієву кислоту, твердий жир. Профілактично-гігієнічний засіб для застосування у гінекології.

При застосуванні можливі алергічні реакції.

ТУ У 21.2-22676945-005:2017. Виробник: ПАТ «Лекхім-Харків».

Більш повна інформація міститься у Інструкції для застосування. Зберігати у місцях, що недоступні дітям.

Йодомарин®

калію йодид

ЙОД, ЩО ПОТРИБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!*



Профілактика розвитку дефіциту йоду:

- у період вагітності;
- у період годування груддю;
- у дорослих та дітей.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йоду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йоду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магію карбонат, основаним легким, желатин, натрію крохмалю гідрат (тип А), крохмаль, крохмаль, коллоїдний безводний, магію стеварі, лікарська форма, таблетки, фармакологічна група. Препарати йоду що застосовуються при захворюваннях щитоподібної залози. Код АТХ Н03А. Показання. Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йод-дефіцитного зоба після хірургічного видалення, а також після завершення комплексного лікування препаратами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного зобу у дітей, у тому числі у новонароджених та дорослих. Протипоказання. Підвищена чутливість до йоду або до одного з інших компонентів препарату. Маніфестний гіпертиреоз. Застосування калію йодиду у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу, при латентному гіпертиреозі. Застосування калію йодиду у дозах від 300 до 1000 мкг йоду на добу при автономній аденомі, фокальних та дифузних автономних вузлах щитоподібної залози, за винятком передопераційної іодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Палмером. Туберкульоз легень, геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брокса). Побічні реакції. При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажані ефекти, як правило, не спостерігаються. Проте при наявності великих вузлів автономної щитоподібної залози і при призначенні йоду у дозах, що перевищують 150 мкг повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (газі, набряк гортані, зв'язки, спринченний йодом, бульозна або туберозна іододерма, ексфолювативна дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, анемія і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин®100, Йодомарин®200. Категорія відпуску. Без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 15.02.2017 № 141 РП №UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02.

Назви і місцезнаходження виробників.

Виробництво «in bulk», пакування, контроль серії: Менаріні - Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження. Лейпцігер Штраße 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

* Для мешканців іододифіцитних регіонів.

** Згідно даних роздрібною аудиту Системи дослідження ринку «Фармаксплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код Н03С за період 2017 р.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 15.02.2017 №141, РП № UA/0156/01/01

2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02.

UA_Jod_03-2018_V1_PRESS. Затверджено до друку 15.03.2018 р.

Реклама про безрецептурний лікарський засіб. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією лікарського засобу Йодомарин®100 та Йодомарин®200 та проконсультуйтеся з лікарем.

Представництво –
«БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРИНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я