

Здоровье женщины



ISSN 1992-5921

№6 (132) '2018

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ:
МИКОПЛАЗМА ГЕНИТАЛИУМ –
ТАИНСТВЕННЫЙ РАЗРУШИТЕЛЬ** 9

**ИННОВАЦИИ РОДРАЗРЕШЕНИЯ
БЕРЕМЕННЫХ С АНОМАЛЬНО
ИНВАЗИВНОЙ ПЛАЦЕНТОЙ** 19

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
И МЕНЕДЖМЕНТУ СИНДРОМА
ТИРЕОТОКСИКОЗА** 56

**ПЛАЦЕНТАРНЫЙ СИНДРОМ
КАК ВЕРОЯТНЫЙ ФАКТОР РИСКА
РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ** 113

**МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ:
МЕНЕДЖМЕНТ БОЛЕВОГО
СИНДРОМА ПОСЛЕ РОДОВ** 134



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, мастодіянія (нагрудність і болісність молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 1 таблетці двічі на день (вранці і ввечері) з невеликою кількістю води. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. Особливі застереження. Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарату не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутника звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препарату, що містить плоди прутника звичайного у лодиночій формі, спостерігалися випадки алергічних реакцій (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запліднення.

1. Источник: данные ММ 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. Mastodynon®, Країни Європи. Р.П. № UA/6239/01/01 від 13.05.17. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/6239/02/01 від 26.07.13. **Виробник:** Біоноріка (Німеччина).

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

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



9 771992 592002 >

ФЕМОСТОН®

эстрадиол/дидрогестерон

2-КОМПОНЕНТНАЯ МГТ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ С ПРОВЕРЕННЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ¹⁻⁴

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Фемостон® снижал
количество приливов
на 86%²



БЕЗОПАСНОСТЬ

Снижает риск развития
гиперплазии и рака
эндометрия^{1**}



Краткая информация о препаратах Фемостон®, Фемостон® конти, Фемостон® конти мини.

Краткая информация о препаратах Фемостон®, Фемостон® конти, Фемостон® конти мини.
Фемостон®. Регистрационные удостоверения МЗ Украины: № UA/4836/01/01, № UA/4836/01/02 от 30.05.2016, действительны до 30.05.2021. **Фемостон® конти.** Регистрационное удостоверение МЗ Украины: № UA/4837/01/01 от 18.05.2016, действительно до 18.05.2021. **Фемостон® конти мини.** Регистрационное удостоверение: № UA/13464/01/01 от 13.02.2014, действительно до 13.02.2019.
Фемостон®, Состав. Таблетка эстрадиола: 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 2 мг; таблетка эстрадиола/дидрогестерона: 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 2 мг, дидрогестерона 10 мг. **Фемостон® конти.** Состав: 1 таблетка содержит эстрадиола 1 или 2 мг, дидрогестерона 2,5 мг. **Фемостон® конти мини.** Состав: 1 таблетка содержит эстрадиола 0,5 мг, дидрогестерона 2,5 мг. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Фармакотерапевтическая группа. Препараты для лечения заболеваний мочеполовой системы и половые гормоны. Комбинированные препараты, содержащие прогестагены и эстрогены для последовательного применения. Код АТС G03F B08 (для Фемостон®); Препараты для лечения заболеваний мочеполовой системы и половые гормоны. Прогестагены в комбинации с эстрогенами. Дидрогестерон и эстроген. Код АТС G03F A14 (для Фемостон® конти); Гормоны половых желез и препараты, которые применяют при патологии половой сферы. Комбинированные препараты, содержащие гестагены и эстрогены. Код АТС G03F A14 (для Фемостон® конти мини). **Показания.** Фемостон®: Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов, у женщин в период менопаузы не ранее, чем через 6 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае переносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза. Фемостон® конти. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в менопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузальный период при высоком риске переломов в случае переносимости или наличии противопоказаний для применения других лекарственных средств для профилактики остеопороза. Фемостон® конти мини. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) для устранения симптомов, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузальный период, не ранее, чем через 12 месяцев с момента последней менструации. **Противопоказания.** Диагностированный в прошлом или подозреваемый рак молочной железы; диагностированные в прошлом или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные опухоли (например, рак эндометрия); установленные или подозреваемые прогестагензависимые новообразования; вагинальные кровотечения несного генеза; нелеченная гиперплазия эндометрия; имеющаяся венозная тромбоземболия (тромбоз глубоких вен, тромбоземболия легочных артерий) или венозная тромбоземболия в прошлом; известные тромботические расстройства (например, дефицит протеина С, протеина S или антитромбина); активные или недавние тромботические заболевания артерий (например, стенокардия, инфаркт миокарда); острые заболевания печени, а также наличие заболеваний печени в прошлом, если показатели функции печени не нормализовались; известная гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ препарата; порфирия. **Способ применения и дозы.** Для приема внутрь. **Фемостон®, Фемостон® конти.** Применяют перорально ежедневно в беспрерывном последовательном режиме. Эстроген принимают постоянно. Прогестаген добавляют последовательно в течение последних 14 дней 28-дневного цикла. Лечение начинается с приема одной таблетки, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола, 1 раз в сутки, ежедневно в течение первых 14-ти дней 28-дневного цикла; после чего в течение следующих 14 дней принимают по 1 таблетке, содержащей 1 или 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, 1 раз в сутки, как указано на 28-дневной календарной упаковке. После окончания 28-дневного цикла следует сразу же начинать новый цикл. **Фемостон® конти, Фемостон® конти мини.** Фемостон® конти, Фемостон® конти мини применяют перорально ежедневно в беспрерывном последовательном режиме. Эстроген и прогестаген принимают ежедневно по 1 таблетке в непрерывном режиме в течение 28-дневного цикла. Фемостон®, Фемостон® конти, Фемостон® конти мини следует принимать без перерывов между упаковками. Для начала и продолжения лечения постменопаузальных симптомов необходимо назначать минимальные эффективные дозы в течение минимального периода времени. Если прием дозы пропущен, ее следует принять как можно скорее. Если прошло больше чем 12 часов, лечение следует продолжать с приема следующей таблетки, не принимая пропущенную таблетку. В таких случаях вероятность прорывного кровотечения или кровянистых выделений может быть повышена. Фемостон®, Фемостон® конти, Фемостон® конти мини можно применять независимо от приема пищи. **Побочные реакции.** Наиболее частыми побочными реакциями у пациентов, которые применяли терапию эстрадиолом/дидрогестероном во время клинических исследований, были головная боль, боль в животе, боль/чувствительность молочных желез и боль в спине^(*) (*полную информацию о побочных реакциях см. в инструкции в разделе «Побочные реакции»). **Особенности применения.** Для лечения симптомов, связанных с постменопаузой, ЗГТ следует начинать только при наличии таких симптомов, которые неблагоприятно влияют на качество жизни. Во всех случаях необходимо проводить тщательный анализ рисков и пользы, как минимум, ежегодно, и ЗГТ целесообразно продолжать, только если польза превышает риск. Доказательств относительно рисков, связанных с ЗГТ при лечении преждевременной менопаузы, ограничено. Однако, благодаря низкому уровню абсолютного риска соотношения преимуществ и рисков у женщин молодого возраста может быть более благоприятным, чем у старших женщин. **Медицинское обследование/последующее наблюдение.** Перед началом или возобновлением заместительной гормональной терапии необходимо провести полный личный и семейный анамнез. Физическое обследование (включая обследование органов таза и молочных желез) необходимо проводить, учитывая данные анамнеза, противопоказания и предостережения к применению данного препарата. Во время лечения рекомендуется проводить периодические осмотры, частота и объем которых определяется индивидуально. Женщинам необходимо проинформировать, о каких изменениях в молочных железах необходимо сообщать врачу или медицинской сестре (см. «Рак молочной железы»). Обследование, включая соответствующие методы визуализации, например, маммографию, следует проводить в соответствии с существующей практикой скрининга, модифицированной зависимости от индивидуальных потребностей. Заболевания, при которых необходимо наблюдать за состоянием пациентки. При наличии любого из указанных ниже заболеваний в данный момент, в прошлом и/или их ухудшении во время беременности или предыдущей гормональной терапии пациенткам следует находиться под тщательным наблюдением. Необходимо иметь в виду, что эти состояния могут рецидивировать или их течение может ухудшаться во время лечения Фемостон®, Фемостон® конти, Фемостон® конти мини. К ним относятся: лейомиома (миома матки) или эндометриоз; факторы риска тромботических заболеваний; факторы риска возникновения эстрогензависимых опухолей, например, первая степень наследственной предрасположенности к раку молочной железы; артериальная гипертензия; заболевания печени (например, аденома печени); сахарный диабет с сосудистыми осложнениями или без них; желчнокаменная болезнь; мигрень или (сильная) головная боль; системная красная волчанка; гиперплазия эндометрия в анамнезе; эпилепсия; бронхиальная астма; отосклероз, менингитом. **Причины для немедленного прекращения терапии.** Терапию необходимо прекратить в случае выявления противопоказания, а также в следующих ситуациях: появление желтухи или нарушения функции печени; значительное повышение артериального давления; появление впервые мигреноподобной головной боли; беременность. Фемостон®, Фемостон® конти, Фемостон® конти мини не относятся к средствам контрацепции. Опыт лечения женщин старше 65 лет ограничен. **Условия отпуска.** По рецепту. **Производитель.** Абботт Биолоджикалз Б.В., Нидерланды. **Полная информация о препаратах** представлена в инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств: Фемостон® конти от 23.01.2017, Фемостон® конти мини от 31.01.2017.

Для публикации в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских и фармацевтических работников, медицинских учреждений.

*в дозе 1/10, 2/10; ** индуцированных эстрогенами; МГТ – менопаузальная гормональная терапия

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Фемостон®, Фемостон® конти, Фемостон® конти мини. 2. John C. Stevenson et al. Oral estradiol and dydrogesterone combination therapy in postmenopausal women: Review of efficacy and safety/Maturitas 76 (2013) 10–21. 3. Baber RJ et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy// Climacteric, 2016 VOL. 19, NO. 2, 109–150. 4. H.Carp, Recurrent Pregnancy Loss Causes, Controversies, and Treatment, Second Edition Edited, 2015.

За дополнительной информацией Вы можете обратиться в представительство «Абботт Лабораториз ГмбХ» в Украине: 01010, г. Киев, ул. Московская, 32/2. Тел.: +380 44 498 60 80, факс: +380 44 498 60 81.

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 6 (132)/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 30.07.2018 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 издатель 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 6 (132)/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 30.07.2018

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

Reprinting material only with the written permission of the
 publisher.

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

Imagesetter and Printing

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

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

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

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

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

INSTITUTE OF STRATEGIC RESEARCH MOH UKRAINE

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

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

CHIEF SCIENTIFIC ADVISER

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

CHIEF EDITORS

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

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

DEPUTY of CHIEF EDITOR

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

EXPERT GROUP of REVIEWERS

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

SCIENTIFIC CONSULTANTS

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

ADVERTISING DIRECTOR

I.Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

A.Popilnyuk

ADVERTISEMENT

E. Panova

LITERARY EDITOR

N. Bagdasarian

CORRECTION

L. Tischenko

DESIGN AND IMPOSITION

S. Obednikova

Chairman of Editorial Board

V.V. Kaminskiy

Editorial board

T.V. Avramenko
 V.A. Beniuk
 V.V. Berezhnnyy
 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

Мікоплазма геніталіум – таємний руйнівник О.А. Бурка, Н.Ф. Лигирда.....	10
--	----

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Психосоціальні аспекти пологів С.І. Жук, О.Д. Шуревська.....	15
Інновації розродження вагітних з аномально інвазивною плацентою: placenta percreta (Випадок з практики) О.В. Голяновський, В.В. Мехедко, А.О. Савонік, Д.О. Гончаренко, В.М. Кучер, С.В. Верещагін, С.В. Герасімов.....	19

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Методология профилактики больших акушерских синдромов Ю.В.Тезиков, И.С.Липатов, Н.А.Фролова, О.А.Кутузова, А.В.Приходько.....	25
--	----

Управление биотопами женщины – новые подходы С.И. Жук, А.А. Шляхтина.....	34
Оцінка стану біоценозу піхви у пацієнток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки в умовах інфікування вірусом папіломи людини Ю.Ю. Мазур, В.І. Пирогова, Н.М. Кузь.....	37
Порівняльне дослідження ефективності топічної терапії комбінованими препаратами змішаних вагінітів, асоційованих з цервіцитами В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк, Ю.Р. Фейта, М.Й. Малачинська, Н.М. Кузь.....	42
Анатомо-функціональний стан органів малого таза у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників Г.В. Стрелко.....	50

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сучасні підходи до лабораторної діагностики і менеджменту синдрому тиреотоксикозу В.І. Паньків.....	57
--	----

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

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



ПОЛІЖИНАКС®

Ністатин, Неоміцин, Поліміксин В

Унікальна комбінація широкого спектра дії для ефективного лікування вагініту*

З активні речовини*



Лікування вагініту, спричиненого чутливими мікроорганізмами:*

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

Профілактика інфекційних ускладнень:*

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



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

* Інструкція для медичного застосування препарату "Поліжинакс" та "Поліжинакс Вірго".
Матеріал для розповсюдження в рамках спеціалізованих семінарів, конференцій, симпозіумів з медичної тематики та у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.
Характеристики препарату дивіться на стор. 33

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. 5mPC Phlebodia 600 mg (diosmine). Im-coated tablet.

4. Chauvenet M., Libeskind M. Intérêt de la diosmine d'hémisynthèse dans la poussée hémorroïdaire aiguë. Essai multicentrique randomisé en double insu versus placebo. Rev Fr Gastro-Enterol 1994; 303: 3-8.

5. Kecmanovic D. et al - The use of Phlebodia® in the management of bleeding non-prolapsed haemorrhoids. Acta Chirurgica Iugoslavica 2005, 52, 1, 115-116

6. Debieu P., Denis J. Traitement des signes fonctionnels de la crise hémorroïdaire aiguë: Essai multicentrique, randomisé, diosmine d'hémisynthèse versus association extrait de Ginkgo biloba-heptaminol troxérutine. Med Chir Dig 1996; 25 (5) : 259-64.

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

СОДЕРЖАНИЕ 6 (132)/2018

АКУШЕРСТВО

- Оцінка лікувального та профілактичного потенціалу препарату Канефрон® Н у лікуванні гестаційного пієлонефриту у вагітних
Р.З. Шеремета, М.Є. Сабадаш, О.В. Шуляк..... 62
- Великі акушерські синдроми – сучасні можливості профілактики
Т.Г. Романенко, О.М. Суліменко..... 67
- Акушерські та перинатальні наслідки розродження жінок із варикозною хворобою
Ю.Б. Моцюк 73
- Ведення вагітності та розродження жінок на тлі гострого панкреатиту
О.В. Голяновський, Я.П. Фелештинський, Т.П. Павлів, Д.О. Гончаренко..... 76
- Вивчення біотопу пологових шляхів у вагітних з маловоддям
І.О. Басюга..... 81

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Role of genetic factors in the development of premenstrual syndrome
L.V. Pakhareno 84
- Междисциплинарный подход в менеджменте хронической тазовой боли у женщин
С.И. Жук, О.А. Гордийчук 87
- Клініко-анамнестичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку
Ю.М. Садигов 92
- Можливі шляхи корекції тяжких форм клімактеричного синдрому у жінок на тлі ендометріозу
Н.Ф. Захаренко, Н.В. Коваленко, І.М. Ретунська96

Особливості клінічного перебігу міоми матки у жінок репродуктивного віку

М.А. Флаксемберг 102

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Концептуальная модель необходимости преодоления климактерических расстройств (Клиническая лекция)

З.М. Дубоссарская..... 109

Плацентарний синдром як імовірний фактор ризику розвитку прееклампсії (Огляд літератури)

В.В. Артьоменко, Л.І. Берлінська 113

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Особливості психоемоційного стану та біопродукування стрес-асоційованих гормонів у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій

Л.М. Вигівська, І.А. Усевич, І.В. Майданник, В.Ф. Олешко 118

Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій на тлі ожиріння (За даними ретроспективного аналізу)

І.А. Жабченко, О.Р. Сюдмак 122

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Гинекологическая помощь для подростков и молодых женщин с расстройствами пищевого поведения..... 127

Менеджмент болевого синдрома после родов..... 134



Bionorica®

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®

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



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

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

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



Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

Канефрон® Н

- німецька якість фітопрепарату
- значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
- потенціювання протизапальної терапії⁴



Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. **Краплі оральні:** 100 г крапель містить 29 г водно-спиртового екстракту (1:1,6) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г. **Показання.** Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту. **Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою:** Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016; **Канефрон® Н краплі оральні:** Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

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

Виробник: Біонорика (Німеччина)

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

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



TABLE OF CONTENTS №6 (132)/2018

DISTANCE LEARNING

- Mycoplasma genitalia – a mysterious destroyer**
O.A. Burka, N.F. Ligirda 10

TOPICAL ISSUES

- Psychosocial aspects of childbirth**
S.I. Zhuk, O.D. Shchurevskaya 15
- Innovation of delivery of pregnant women with abnormally invasive placenta: placenta percreta (Case of practice)**
O.V. Golyanovskiy, V.V. Mekhedko, A.O. Savonik, D.O. Goncharenko, V.M. Kucher, S.V. Vereshchagin, S.V. Gerasimov 19

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- Methodology of preventing major obstetrical syndromes**
Yu.V. Tezikov, I.S. Lipatov, N.A. Frolova, O.A. Kutuzova, A.V. Prikhod'ko 25
- Managing biotopes of women – new approaches**
S.I. Zhuk, A.A. Shluakhtina 34
- Vaginal biocenosis state assessment in patients with cervical ectopy relapse in the conditions of human papillomavirus infection**
Yu.Yu. Mazur, V.I. Pyrohova, N.M. Kuz 37
- Comparative study of the efficacy of topical therapy of mixed vaginitis associated with cervicitis by combined medications**
V.I. Pyrohova, S.O. Shurpyak, Yu.R. Fayta, M.Y. Malachinska, N.M. Kuz 42
- Anatomo-functional state of organs of small tangs in poor responders**
G.V. Strelko 50

LABORATORY TESTS

- The modern laboratory diagnostics and management of hyperthyroidism**
V.I. Pankiv 56

OBSTETRICS

- Evaluation of the therapeutic and prophylactic potential of the drug Canephron® N in the treatment of gestational pyelonephritis in pregnant women**
R.Z. Sheremeta, M.E. Sabadash, O.V. Shulyak 62
- «Great obstetrical syndromes» – current opportunities of prevention**
T.G. Romanenko, O.M. Sulimenko 67
- Obstetric and perinatal outcomes of delivery of women with varicose illness**
Yu.B. Motsyuk 73

- Features of early diagnosis and treatment tactics of acute pancreatitis in pregnant women**
O.V. Golyanovskiy, Ya.P. Feleshtynskiy, T.P. Pavliv, D.O. Goncharenko 76

- Learning of the biotope of maternity pathways of pregnant women with oligohydramnios**
I. Basiuha 81

GYNECOLOGY

- Role of genetic factors in the development of premenstrual syndrome**
L.V. Pakhareno 84
- Interdisciplinary approach in management of women's chronic pelvic pain**
S.I. Zhuk, O.A. Gordiychuk 87
- Clinical-anamnestical features hyperplastic processes an endometrium at women of genesial age**
Yu.M. Sadigov 92
- Possible ways to correct severe forms of climacteric syndrome in women with endometriosis**
N.F. Zakharenko, N.V. Kovalenko, I.N. Retunskaya 96
- Features of the clinical course of uterine fibroids of reproductive age women**
M.A. Flakseberg 102

LECTURES AND REVIEWS

- Conceptual model of necessity of climacteric disorders of overcoming (Clinical lecture)**
Z. Dubossarskya 109
- Placental syndrome as possible risk factor for preeclampsia development (Literature review)**
V.V. Artyomenko, L.I. Berlinskaya 113

INFERTILITY AND FAMILY PLANNING

- Features of psychoemotional condition and stress-associatate hormones bioproduction in pregnant women after application of assisted reproductive technologies**
L.M. Vygivska, I.A. Usevych, I.V. Maidannyk, V.F. Oleshko 118
- Peculiarities of pregnancy and delivery course in women after the application of assisted reproductive technologies against obesity (Based on the retrospective analysis)**
I.A. Zhabchenko, O.R. Sudmak 122

INTERNATIONAL PROTOCOLS

- Gynecologic Care for Adolescents and Young Women With Eating Disorders** 127
- Postpartum Pain Management** 134

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

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

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

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

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

Эл. адрес: alexandra@zdr.kiev.ua

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

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

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

Фамилии докторов, получивших сертификаты

За правильные ответы на тесты к статье:
«Папіломавірусна інфекція статевих органів
(Клінічна лекція)» (Т.Г. Романенко, Т.В. Довбня)
Дидовская С.
Дорожко О.М.
Садовая М.А.

За правильные ответы на тесты к статье: ІFCPC –
кольпоскопічна термінологія для шийки матки та
інтерпретація нових термінів розділу «Аномальні
кольпоскопічні картини» (Н.Ф. Лигирда)

Буряк М.С.
Дзюба С.К.
Дорожко О.М.
Макагонов І.А.
Садовая М.А.
Совит Н.Б.



ШКОЛА
КОЛЬПОСКОПІЇ
ОНКОГІНЕКОЛОГА
НАТАЛІЇ ЛІГІРДИ

Інтенсив-тренінги з проблематики:

LSIL В РЕЗУЛЬТАТІ
СКРИНІНГОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.
VS
LSIL В РЕЗУЛЬТАТІ
ДІАГНОСТИЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ.
КОГО І КОЛИ ЛІКУВАТИ?

7.09
м. Київ

Інтенсив-тренінги з проблематики:

ВРОДЖЕНА ЗОНА ТРАНСФОРМАЦІЇ.
LSIL ТА HSIL З ПОШИРЕННЯМ
НА СТІНКИ ПІХВИ.
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ.

11.09
м. Київ

Одноденний тренінг:

КОЛЬПОСКОПІЯ У
ДІАГНОСТИЦІ НОРМИ
ТА ПАТОЛОГІЇ ШИЙКИ МАТКИ.

20.10
м. Одеса
24.11
м. Харків

Дводенний тренінг:

ІПСШ. АЛГОРИТМИ
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ.
ЩО НОВОГО?

26-27.10
м. Київ
7-8.12
м. Дніпро

Додаткова інформація
та реєстрація:

☎ 0503553042 Марина Левко

✉ training.colposcopy@gmail.com

www.ligirda.com.ua

Мікоплазма геніталіум – таємний руйнівник

О.А. Бурка¹, Н.Ф. Лигирда²

¹МЛ ДІЛА

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

²Національний інститут раку, м. Київ

Mycoplasma genitalium (*M. genitalium*) є поширеною причиною цервіциту та негонококового уретриту. На сьогодні з цим збудником вже пов'язують запальні захворювання органів малого таза та сексуально набутий реактивний артрит. Єдиним діагностичним методом є тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот (NAAT), який виявляє специфічну ДНК (ПЛР) чи РНК *M. genitalium*. Запропоновано декілька схем терапії залежно від неускладненого чи ускладненого перебігу інфекції *M. genitalium* та визначення резистентності до макролідів.

Ключові слова: *Mycoplasma genitalium*, інфекції, що передаються статевим шляхом, запальні захворювання органів малого таза, цервіцит, негонококовий уретрит.

Тягар захворюваності та смертності в усьому світі, спричинений інфекціями, що передаються статевим шляхом, ускладнює якість життя, а також погіршує сексуальне та репродуктивне здоров'я та здоров'я новонароджених і дітей (малюнок). Інфекції, що передаються статевим шляхом, також сприяють побічній передачі ВІЛ статевим шляхом та зумовлюють зміни у клітинах, що передують деяким видам раку [1].

Мікоплазмові інфекції різної локалізації належать до значно поширеної патології людини, за якої відсутні патогномні клінічні ознаки. Род *Mycoplasma* містить більш ніж 100 видів, людина є природним «хазяїном» для 13 з них.

Mycoplasma genitalium (*M. genitalium*), що належить до класу Mollicutes (м'якошкіри), вперше була виділена з уrogenітального тракту 2 чоловіків з негонококовим уретритом у 1981 році. Збудник не має клітинної стінки і, отже, не може бути оцінений за Грамом. Окрім того, це вибагливий організм, який потребує тиж-

нів або місяців до появи культури. Тільки після широкого проведення досліджень на підставі полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з'явилися докази того, що *M. genitalium* – це істинний патоген, який передається статевим шляхом та індукує низку захворювань уrogenітального тракту.

Центр з контролю та профілактики захворювань США (CDC) в останньому керівництві 2015 р. щодо інфекцій, що передаються статевим шляхом, – ІПСШ (STDs, 2015), визнає *M. genitalium* як нову сучасну проблему. На сьогодні *M. genitalium* асоціюється з негонококовими уретритами та цервіцитами, також вона пов'язана із запальними захворюваннями органів малого таза [2, 3] (табл. 1).

Таблиця 1

Захворювання, асоційовані з *M. genitalium*

Захворювання	Рівень асоціації із захворюванням
Уретрити	++++
Цервіцити	+++
Бактеріальний вагіноз	-
Ендометрити та/або запальні захворювання органів малого таза	+++
Передчасні пологи	+/-
Безплідність	+

Примітки: ++++ – сильна асоціація; +++ – асоціація виявлена у більшості досліджень; + – асоціація є у декількох дослідженнях; +/- – суперечливі дані (WHO, 2013).



Оцінка ВООЗ на 2012 р.: 357 мільйонів нових випадків вилікових інфекцій, що передаються статевим шляхом: хламідіоз, гонорея, сифіліс, трихомоніаз

Від 1 до 2% становить поширеність інфекції *M. genitalium* у чоловіків та жінок у загальному населенні, трохи більше – у жінок [4]. Подібно до *S. trachomatis*, факторами ризику інфікування *M. genitalium* є молодий вік, куріння та велика кількість сексуальних партнерів. Однак переважання інфекції *M. genitalium* виявляється піком пізніше, ніж у випадку *S. trachomatis*, особливо у чоловіків, і залишається вище у старших вікових групах [5]. Серед пацієнтів, що звертаються до медичних центрів з ППСШ, діапазон поширеності вищій – від 4 до 38% [6]. Передача інфекції у першу чергу відбувається статевим шляхом.

Клінічні ознаки та симптоми

У більшості жінок та чоловіків немає ніяких симптомів.

Жінки:

- Дизурія
- Цервіцити
- Болісні міжменструальні кровотечі
- Контактні кровотечі після coitus
- Біль унизу живота

Ускладнення:

- Запальні захворювання органів малого таза
- Безплідність трубного генезу
- Сексуально набутий реактивний артрит (Sexually acquired reactive arthritis – SARA)
- Передчасні пологи [5].

Найбільш поширеним симптомом є кровотечі після coitus.

Під час огляду шийки матки у дзеркалах спостерігають слизово-гнійні виділення, контактну кровоточивість слизової оболонки шийки матки, при мікроскопії за Грамом – збільшення кількості лейкоцитів. Клінічні ознаки та симптоми запальних захворювань органів малого таза аналогічні тим, які зумовлені інфекцією *Chlamidia trachomatis*. *Cl. trachomatis* є інфекцією, що найчастіше виявляють як коінфекцію до *M. genitalium*.

Чоловіки:

- Уретрит (гострий, рецидивуючий, персистуючий)
- Дизурія
- Виділення із сечівника
- Дискомфорт у ділянці уретри

Ускладнення

- Сексуально набутий реактивний артрит (SARA)
- Епідидиміт.

Клінічні прояви при *M. genitalium* urethritis схожі на ті, які можуть бути спричинені іншими збудниками, і тому клінічні особливості гострого симптоматичного негонококового уретриту не можуть бути використані для визначення інфекційної етіології.

Діагностика

Рекомендації щодо обстеження на *M. genitalium* [5]

Симптоми та клінічні ознаки	Рівень доказовості	Фактори ризику	Рівень доказовості
Негонококовий уретрит	1B	Сексуальний партнер, інфікований <i>M. genitalium</i>	1D
Запальні захворювання органів малого таза	1B		
Цервікальні слизово-гнійні виділення	2B		
Контактні кровотечі	2B		
Епідидиміт	2D		
Сексуально набутий проктит	2D		

Єдиним корисним діагностичним методом є тест на ампліфікацію нуклеїнових кислот (НААТ), який виявляє специфічну ДНК (ПЛР) чи РНК *M. genitalium*. Культура *M. genitalium* не використовується в практичній медицині у зв'язку з тим, що цей збудник надзвичайно повільно росте та має особливі харчові потреби.

МЛ ДІЛА пропонує:

- **Mycoplasma genitalium, ДНК методом REAL TIME ПЛР**, якісне (зскрібок з у/г, сеча, зскрібок з кон'юнктиви, секрет передміхурової залози, еякулят, харкотиння, синовіальна рідина, плазма крові).
- **Скринінг 7 ППСШ** (виявлення *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* методом ПЛР) – напівкількісний.

Біологічний матеріал для визначення *M. genitalium* методом НААТ

Жінки	Чутливість, %	Чоловіки	Чутливість, %
Вагінальний зскрібок	85,7	Ранкова сеча, перша порція	98–100
Цервікальний зскрібок	74,3	Зскрібок із сечівника	79
Комбінований зскрібок: вагінальний та цервікальний	95,7		
Ранкова сеча, перша порція	58-71		

Згідно з рекомендаціями BASHH UK national guideline for the management of infection with *Mycoplasma genitalium*, 2018 [6]:

- **Перша порція ранкової сечі** є біологічним матеріалом вибору для обстеження цисгендерних чоловіків, рівень доказовості 1С.
- **Вагінальний зскрібок** є біологічним матеріалом вибору для обстеження у цисгендерних жінок, рівень доказовості 1С.

Точних даних про інкубаційний період для *M. genitalium*, а також про вірогідний період вікна, перш ніж лабораторне обстеження стане надійно позитивним після можливого інфікування, на сьогодні немає.

Тактика ведення

Пацієнтам слід рекомендувати утримуватися від статевого акту доти, доки вони та їхній партнер(-и) не закінчили лікування і до тих пір, поки не зникнуть симптоми.

Рекомендовано проводити контроль ефективності лікування всіх пацієнтів протягом 5 тиж (і не раніше ніж через 3 тиж) після початку лікування, при цьому необхідно виключити ризик повторного інфікування та перевірити відповідність терапії [6].

Оптимальний час для перевірки ефективності лікування на сьогодні остаточно не вирішено. Контроль терапії необхідно проводити для забезпечення мікробіологічного лікування та визначення резистентності (1D) (табл. 2).

Схеми лікування інфекції *M. genitalium*

2018 BASHH UK national guideline for the management of infection with <i>Mycoplasma genitalium</i> . Draft.		2016 European guideline on <i>Mycoplasma genitalium</i> infections [7]		Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 [8]	
Препарати	Дози	Препарати	Дози	Препарати	Дози
<i>Неускладнена інфекція M. genitalium (1D, 1B)</i>					
Доксициклін та Азитроміцин*	100 мг × 2 рази на день протягом 7 днів 1 г одноразово, потім по 500 мг 1 раз на день протягом 2 днів*	Азитроміцин або Джозаміцин*	500 мг одноразово, потім по 250 мг 1 раз на день від 2 до 5 днів. 500 мг × 3 рази в день протягом 10 днів	Азитроміцин* або Доксициклін*	1 г одноразово 100 мг × 2 рази на день протягом 7 днів
Моксифлоксацин**	400 мг × 1 раз на день протягом 10 днів	Моксифлоксацин**	400 мг × 1 раз на день протягом 7–10 днів	Моксифлоксацин**	400 мг × 1 раз на день протягом 7–10–14 днів
<i>Ускладнена інфекція M. genitalium, запальні захворювання органів малого таза (1D)</i>					
Моксифлоксацин, 400 мг × 1 раз на день протягом 14 днів					
<i>Альтернативні схеми лікування M. genitalium (2D, 2B)</i>					
1. Доксициклін та Пристинаміцин	100 мг × 2 рази на день протягом 7 днів 1 г × 4 рази на день протягом 10 днів	1. Доксициклін	100 мг × 2 рази на день протягом 14 днів		
2. Пристинаміцин	1 г × 4 рази на день протягом 10 днів	2. Пристинаміцин	1 г × 4 рази на день протягом 10 днів		
3. Доксициклін	100 мг × 2 рази на день протягом 14 днів				
4. Міноциклін	100 мг × 2 рази на день протягом 14 днів				

Примітки: * – визначена чутливість до макролідів або статус резистентності невідомий; ** – при визначеній резистентності до макролідів.

МЛ ДІЛА пропонує диференційований підхід у діагностиці інфекції *M. genitalium*:

Показання до обстеження	Біологічний матеріал	Дослідження МЛ ДІЛА
1. Запальні захворювання органів малого таза 2. Цервікальні слизово-гнійні виділення 3. Контактні кровотечі	• Комбіноване обстеження: зішкребок із каналу шийки матки, піхви та сечівника	Скринінг 7 ІПСШ (Виявлення <i>T. vaginalis</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>M. hominis</i> , <i>M. genitalium</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>U. urealyticum</i> , <i>U. parvum</i> методом ПЛР) – напівкількісний
1. Негонококовий уретрит 2. Епідидиміт	• Перша порція ранкової сечі • Зішкребок із сечовивідного каналу	<i>Mycoplasma genitalium</i> , ДНК методом REAL TIME ПЛР, якісне
1. Сексуальний партнер, інфікований <i>M. genitalium</i> ; 2. Контроль ефективності лікування інфекції <i>M. genitalium</i>	• Перша порція ранкової сечі (ч) • Зішкребок із сечовивідного каналу (ч) • Комбіноване обстеження: зішкребок із каналу шийки матки, піхви та сечівника (ж)	<i>Mycoplasma genitalium</i> , ДНК методом REAL TIME ПЛР, якісне
1. Скринінг на ІПСШ	• Перша порція ранкової сечі (ч) • Зішкребок з сечовивідного каналу • Комбіноване обстеження: зішкребок із цервіксу, піхви та сечівника (ж)	Скринінг 7 ІПСШ (Виявлення <i>T. vaginalis</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>M. hominis</i> , <i>M. genitalium</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>U. urealyticum</i> , <i>U. parvum</i> методом ПЛР) – напівкількісний

Високочутлива діагностика збудників запальних захворювань органів малого тазу від МЛ ДІЛА дозволяє достовірно виявити етіологічний фактор запального процесу



- **Скринінг 7 ІПСШ** (Виявлення *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* методом ПЛР) – напівкількісний (БМ – ранкова сеча або зішкріб з у/г тракту)
- ***Mycoplasma genitalium*, ДНК методом REAL TIME ПЛР, якісне** (зішкріб з у/г, сеча, зішкріб з кон'юнктиви, секрет передміхурової залози, еякулят, харкотиння, синовіальна рідина, плазма крові)

Індивідуальний професійний консалтинг від МЛ ДІЛА Вам забезпечать:

1. Лікарі-експерти МЛ ДІЛА
2. Служба консалтингу:
 - гаряча лінія для лікарів: 0 (800) 600 911
 - єдина інформаційна служба 0 (800) 606 777, 0 (800) 752 180
 - consult@dila.com.ua

www.dila.ua  fb.com/dila.ua



ISO 9001:2015 № UA228577
(початок сертифікації від 21.09.2005)



3M001
ДСТУ EN ISO 15189

(початок акредитації від 19.10.2016,
початок сертифікації від 23.07.2007)



Микоплазма геніталіум – таємнистий руйнівник**О.А. Бурка, Н.Ф. Лигирда**

Mycoplasma genitalium является распространенной причиной цервицита и негонеококкового уретрита. Сегодня с этим возбудителем уже связывают воспалительные заболевания органов малого таза и сексуально приобретенный реактивный артрит. Единственным диагностическим методом является тест на амплификацию нуклеиновых кислот (НААТ), который выявляет специфичную ДНК (ПЦР) или РНК *M. genitalium*. Предложено несколько схем терапии в зависимости от неосложненного или осложненного течения инфекции *M. genitalium* и определения резистентности к макролидам.

Ключевые слова: *Mycoplasma genitalium*, інфекції, які передаються статевим шляхом, запальні захворювання органів малого таза, цервіцит, негонеококковий уретрит.

Mycoplasma genitalia* – a mysterious destroyer*О.А. Burka, N.F. Ligirda**

Mycoplasma genitalium is a common cause of cervicitis and non-gonococcal urethritis. Today, this causative agent is already associated with inflammatory diseases of the pelvic organs and sexually acquired reactive arthritis. The only diagnostic method is a nucleic acid amplification (NAAT) test that detects specific DNA (PCR) or *M. genitalium* RNA. Several treatment regimens are proposed, depending on the uncomplicated or complicated course of *M. genitalium* infection and the determination of macrolide resistance.

Key words: *Mycoplasma genitalium*, sexually transmitted infections, inflammatory diseases of the pelvic organs, cervicitis, non-gonococcal urethritis.

Сведения об авторах

Бурка Ольга Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, Медицинская лаборатория «ДЦЛА», 01042, г. Киев, ул. Чигорина, 2; тел.: (067) 246-02-53. E-mail: olga.burka@dila.com.ua

ORCID:0000-0003-1153-5599

Лигирда Наталия Федоровна – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43. E-mail: colposcopy@i.ua, www.ligirda.com.ua

ORCID 0000-0002-8555-1498

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. WHO, GLOBAL HEALTH SECTOR STRATEGY ON SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS 2016–2021.
2. WHO. Laboratory diagnosis of sexually transmitted infections, including human immunodeficiency virus. 2013.
3. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2015;61(3):418-426.
4. Sonnenberg P., et al., Epidemiology of *Mycoplasma genitalium* in British men and women aged 16-44 years: evidence

- from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). Int J Epidemiol, 2015. 44(6): p. 1982-94.
5. 2018 BASHH UK national guideline for the management of infection with *Mycoplasma genitalium*. Draft.
6. By Litty Tan, BSc, Phd. Clinical and

- diagnostic challenges of antimicrobial resistance in *Mycoplasma genitalium*. 2017 – Vol.49. – N5.
7. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015.

Статья поступила в редакцию 16.07.2018

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

1. Микоплазма геніталіум – це:
 - Умовний патоген
 - Істинний патоген.
2. З якими захворюваннями асоціюється інфекція *M. Genitalium*?
 - Уретрит
 - Цервіцит
 - Запальні захворювання органів малого таза
 - Сексуально набутий реактивний артрит
 - Кон'юнктивіт.
3. Які методи обстеження використовуються для діагностики *M. genitalium*?
 - Мікроскопія виділень за Грамом
 - Культуральний, з визначенням чутливості до антибіотиків
 - Полімеразна ланцюгова реакція
 - Визначення IgM та IgG.
4. Який біологічний матеріал є матеріалом вибору для цисгендерних чоловіків за рекомендаціями BASHH (2018)?
 - Перша порція ранкової сечі
 - Зскрібок з сечовивідного каналу.
5. Який біологічний матеріал є матеріалом вибору для цисгендерних жінок за рекомендаціями BASHH (2018)?
 - Зскрібок із каналу шийки матки
 - Зскрібок із піхви
 - Зскрібок із сечівника
 - Кобінований зскрібок із цервіксу, піхви та сечівника.
6. Застосування яких антибіотиків рекомендовано при неускладненій інфекції *M. genitalium* у разі невизначеного статусу щодо резистентності?
 - Азитроміцин
 - Доксициклін
 - Моксифлоксацин
 - Пристинаміцин.
7. Застосування яких антибіотиків рекомендовано при ускладненій інфекції *M. genitalium*?
 - Азитроміцин
 - Доксициклін
 - Моксифлоксацин
 - Пристинаміцин.
8. Скільки днів становить найбільш тривалий курс лікування?
 - 7 днів
 - 10 днів
 - 14 днів
 - 21 день.
9. Через який проміжок часу проводять контроль ефективності лікування?
 - Протягом 5 тиж (і не раніше ніж через 3 тиж) після початку лікування
 - Протягом 3 тиж після початку лікування
 - Відразу після закінчення лікування.

Психосоціальні аспекти пологів

С.І. Жук, О.Д. Щуревська

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

В усьому світі зростає рівень міграції населення. Вагітні є найбільш вразливою категорією мігрантів, у яких психосоціальні проблеми спричиняють проблеми репродуктивного здоров'я.

Мета дослідження: вивчення впливу психосоціальних факторів на перебіг пологів у жінок-мігранток.

Матеріали та методи. Визначали психологічний статус, вивчали перебіг пологів у 734 жінок-переселенок (основна група). Контрольна група – 5000 пологів у роділь, що проживають у м. Києві.

Результати. Відповідно до результатів даного дослідження, у 23,5% жінок-переселенок були патологічні пологи, у 76,5% – фізіологічні пологи проти 20,2% і 79,8% у контрольній групі відповідно.

Основну питому вагу патологічних пологів в обох групах становило розродження шляхом кесарева розтину, частота якого практично не відрізняється між групами, проте структура показань має суттєві відмінності, що можуть бути пов'язані з психосоціальними факторами.

Заключення. Отримані результати свідчать про наявність впливу психосоціальних факторів на структуру патологічних пологів і ускладнень вагінальних пологів. Для жінок-вимушених переселенок характерні швидкі інфіковані пологи з високим рівнем акушерського травматизму.

Ключові слова: вагітність, пологи, стрес, кесарів розтин, ускладнення.

Відповідно до рапортів ООН, в усьому світі зростає рівень міграції населення, пов'язаної з соціальними чи військовими факторами. Проблеми здоров'я біженців і мігрантів аналогічні до проблем решти населення, хоча деякі з них можуть мати більшу поширеність. До таких специфічних проблем належать зростання частоти певних видів захворюваності і травм, цукрового діабету, гіпертензії, а також проблеми вагітності і ускладнення, пов'язані з пологами. Чинниками, які цьому сприяють, є припинення чи обмеження до медичного доступу мігрантів, погіршення харчування, зростання насилья, наркоманії, алкоголізму та ін. [1].

Ураховуючи надзвичайну важливість даного питання, особливо серед жіночого населення, у 2005 році було започатковано міжнародну науково-дослідну програму ROAM (Reproductive Outcomes and Migration), що досліджує репродуктивне здоров'я мігрантів, причини відхилень та підходи до їхнього зменшення. Більше половини з понад 130 досліджень доводять, що вони мають гірші показники допологової допомоги, що призводить до зростання частоти серцево-судинної патології та дитячої смертності, кесаревих розтинів, погіршення стану здоров'я матерів, рівня вроджених вад та інфекції у новонароджених [2, 3].

Саме вагітні є найбільш вразливою категорією мігрантів, у яких як психосоціальні проблеми, так і не вирішені проблеми репродуктивного здоров'я мають прямий причинно-наслідковий зв'язок з програмуванням подальшого здоров'я їхніх дітей, тобто дане питання надалі буде нагадувати про себе ще не один десяток років [4–6].

Протягом 2014–2017 рр. тільки на базі пологового будинку КМПБ № 2 народили 734 жінки-вимушені переселенки з Луганської та Донецької областей, що вимагало реорганізацій роботи медичного персоналу з урахуванням їхніх потреб.

Проте на даному етапі ми зіткнулися практично з повною відсутністю профільної літератури і відповідних рекомендацій щодо тактики їхнього ведення. Навіть європейські країни, які з метою підтримання здоров'я мігрантів з 2004 року розробили *the Migrant Friendly Hospitals (MFH) Project*, пропонують нароби, які базуються на оглядах літератури без результатів практичної діяльності.

Мета дослідження: вивчення ролі психосоціальних факторів під час пологів на прикладі роділь-переселенок з Донецької і Луганської областей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Предметом даного дослідження стали пологи у 734 жінок-переселенок. Були проведені анкетування цих жінок, психологічне тестування, робота з історіями пологів породілей (форма 096/о), а також результатами їхнього акушерського і клініко-лабораторного обстеження. Для контролю було взято дані групи з 5000 жінок-жительок м. Києва, які також були розроджені у КМПБ № 2.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані різних країн світу щодо перебігу вагітності і пологів у жінок-переселенок абсолютно різноманітні і відрізняються залежно від регіону проживання, расової/етнічної приналежності, рівня економічного розвитку країни, доступності і якості надання медичної допомоги та інших факторів, але абсолютно всі вони односпрямовано констатують зростання частоти патологічних пологів, а також показників перинатальної захворюваності і смертності у цієї групи пацієнток [7].

Відповідно до результатів даного дослідження, у 23,5% жінок-переселенок були патологічні пологи, у 76,5% – фізіологічні пологи проти 20,2% і 79,8% у контрольній групі відповідно.

Основну питому вагу патологічних пологів в обох групах становило розродження шляхом кесарева розтину, частота якого практично не відрізняється між групами, проте структура показань має суттєві відмінності, що можуть бути пов'язані з психосоціальними факторами.

У жінок контрольної групи основними показаннями до кесарева розтину стали:

- оперована матка (рубець на матці після попереднього кесарева розтину),
- дистрес плода,
- аномалії пологової діяльності,
- тазове передлежання плода.

При цьому кожна десята жінка з рубцем на матці виявила бажання спроби вагінальних пологів, з них 85,7% були успішними, а кількість оперативних пологів при тазовому передлежанні становила 82,3%, що відповідає загальносвітовим показникам.

Серед показань до кесарева розтину у жінок-переселенок основними були планові – з приводу тазового передлежання плода, рубця на матці після попереднього кесарева розтину і ургентні перинатальні показання – дистрес плода під час пологів. Така структура показань зумовлена особливістю вікового складу даної категорії пацієнток і їхнім паритетом – переважанням «зрілих» першороділей, з серйозним «багажем» соматичної і гінекологічної патології, а також особливостями

їхнього психологічного статусу (високий рівень тривожності за шкалою Спілберґера–Ханіна, наявність патологічних типів материнської доміанти і дезадаптивні реакції на стрес). Причому саме психологічні аспекти, на нашу думку, можуть відігравати у них одну з вирішальних ролей у способі розродження, оскільки, наприклад, за відсутності абсолютних протипоказань до вагінальних пологів у разі тазового передлежання і оперованої матки жодна з жінок не виявила бажання здійснити спробу вагінальних пологів. Крім того, відомо, що не вирішені психологічні проблеми можуть соматизуватись, спричинюючи ускладнений перебіг вагітності і, як результат, патологічні пологи [8].

Висока питома вага тазових передлежань у структурі показань до операції у жінок-переселенок (26,2%) пов'язана і з його більш високою частотою у даній групі – у 3,7% вагітних проти 3,2% – у контрольній групі. Згідно з роботами Г.І. Брехмана (2015), «тазове передлежання може сформуватись внаслідок раптової психотравмуючої ситуації, яка спричинила переляк, страх, чи неоднократних важких переживань...Тазовому передлежанню сприяє стан емоційного стресу» [8].

Багато вчених доводять взаємозв'язок між емоційним настроєм матері і оперативними пологома. Перші дослідження на цю тему було опубліковано понад 40 років тому. На сьогодні накопичено великий матеріал щодо цього питання. Наприклад, S. Adams (2012) опублікував дослідження, у якому зазначено, що у жінок, які бояться пологів, значно частіше проводять оперативні вагінальні пологи (17,0% проти 10,6%) чи ургентний кесарів розтин (10,9% проти 6,8%) порівняно з жінками, які не бояться пологів. Це необхідно враховувати персоналу, який приймає пологи, для надання психологічної й емоційної підтримки роділлям обох груп, особливо у зв'язку з низькою частотою партнерської підтримки під час пологів у жінок-переселенок – 52% проти 75% у контрольній групі, вищим рівнем стресового навантаження і недостатньою підготовленістю на етапі гестації [9].

Як відомо, стрес визначається як неспецифічна реакція організму, сформована тисячолітньою еволюцією, що направлена на боротьбу за життя. Незалежно від етіологічного чинника, зокрема у разі соціальних стресів, до його протидії залучаються всі органи і системи, і тому більшість реакцій організму не завжди є доцільними, а навпаки, шкодять здоров'ю, у тому числі під час пологів [10].

Щодо вагітностей, які перебігають на тлі стресу, застосовується термін «стратегія внутрішньоутробного виживання», що використовується переважно по відношенню до внутрішньоутробної дитини. Її суть полягає у залученні адаптаційних механізмів «виживання плода за будь-яку ціну». Це призводить до прискорення дозрівання або зростання частоти недоношування і плацентарної дисфункції з народженням маловагових дітей. Їхнім закономірним результатом є вищий відсоток дистресу плода як причини патологічних пологів у жінок-переселенок (19,6% проти 17,3% у контрольній групі) [11, 12].

Неможливо навести загальні цифри передчасних пологів у жінок-переселенок, оскільки у м. Києві є спеціалізований Перинатальний центр з передчасних пологів, який приймає на себе основний їхній тягар, особливо у ранніх і дуже ранніх термінах. Але і за нашими даними їхній відсоток досить суттєвий (3,9% проти 3,26% у контрольній групі), позаяк вимагає додаткового залучення кадрових і матеріальних ресурсів.

Усі пологи, без виключень, для кожної жінки є одним з найсерйозніших випробувань в її житті, що акумулює в собі досвід попередніх поколінь, стан її здоров'я до настання вагітності і під час вагітності, а також вплив багатьох зовнішніх факторів, які є стресорними для неї. Гострий стрес

мобілізує захисні реакції організму, зокрема емоційні, поведінкові і фізіологічні реакції, які дозволяють подолати його наслідки. Хронічний стрес, у якому знаходяться обстежені жінки-переселенки, пов'язаний зі зміною звичного місця проживання, порушенням сімейних взаємозв'язків, погіршенням матеріального забезпечення і ін., призводить до поступового зниження психологічних ресурсів, дистресу організму з подальшим зростанням рівня ускладнень протягом гестації і пологів.

У класичну триаду Сельє входить зменшення тимусу, тобто лімфоїдної тканини, що при хронічному стресі спричинює зниження NK-кілерної активності та імунітету в цілому. Скомпрометована імунна система відіграє негативну роль у тривалості вагітності і структурі ускладнень пологів. Під дією прозапальних чинників внутрішньоматкової інфекції децидуальні макрофаги збільшують вивільнення медіаторів, у тому числі простагландинів, у децидуальній тканині і оболонках навколо міотральних клітин [13]. Загальновідомий взаємозв'язок між стресом і підвищеним ризиком інфекційних хвороб, що дає можливість зробити висновок про підвищену чутливість до інфекційних чинників, яка є причиною виникнення хоріоамніонітів (3,48% проти 0,2% у контрольній групі), раннього вилиття навколоплідних вод (32,5% проти 8,6% у контрольній групі), ПРПО (26,7% проти 13% у контрольній групі), які частіше, порівняно з контрольною групою, відзначено у жінок-переселенок.

Як видно з наведених вище цифр, основні ускладнення пологів у жінок-переселенок частіше мають саме інфекційний генез. Практично вся доступна література, яка присвячена вагітності і пологам у жінок-переселенок, при цьому лише констатує ефект стресових факторів практично без оцінювання будь-яких інших патогенетичних механізмів. Але ми також припускаємо у наведених особливостях патологічних пологів певну роль особистісних характеристик психологічного статусу даної категорії пацієнток. Зокрема, при психологічному тестуванні у них фіксували тривожну, з високим страхом ідентифікацію вагітності зі значним соматичним компонентом або приховану тривожність і депресію з нерозумінням свого стану, некритичним до нього ставленням і недооціненням ступеня відповідальності. Це стає причиною занадто легковажного ставлення до вагітності, пізнього реагування навіть на серйозні симптоми і рекомендації лікарів і має закономірні наслідки у формі не пролікованих вогнищ інфекцій.

Ще однією цікавою особливістю пологів у жінок-переселенок, яка має безпосередній зв'язок зі стресовими факторами і їхнім психологічним статусом, а також зазначеною «стратегією внутрішньоутробного виживання», є практично повна відсутність патологічного преліментарного періоду, переносування, а також висока частота швидких (4,8% проти 2,4% у контрольній групі) і травматичних пологів (32,5% проти 18,6%). Тобто пологи через природні пологові шляхи у них мають три основні характеристики: *інфіковані швидкі пологи з високим рівнем акушерського травматизму*.

Будь-який процес в організмі має комплексну регуляцію, у тому числі вагітність і пологи. Під час вагітності формується так звана гестаційна домінанта, яка надалі змінюється домінантою пологів. Вона містить 2 взаємопов'язаних компоненти: фізіологічний, що визначається біологічними змінами в організмі, і психологічний. Ці компоненти об'єднані в єдину систему психонейроендокринної регуляції.

При реферуванні літератури було знайдено відповіді на деякі питання стосовно ендокринології стресу під час вагітності і пологів, що пояснює виявлені закономірності. Високий рівень тривожності супроводжується збільшенням синтезу кортиколіберину і окситоцину. Окситоцин зменшує тривожність, визначаючи рівень особистісної тривожності.

Інтенсивна його продукція приводить до зниженої чутливості жінки до впливів навколишнього середовища, частина яких можуть нанести психічну травму. Він є гормоном безтурботності, тобто природним протитривожним фактором. Проте у даної групи жінок-переселенок він може стати одним з природних тригерів пологової діяльності. Під час пологів окситоцин теж має особливі функції – прискорення пологів, посилення афіліативної поведінки (агресивності) жінки, яка насправді забезпечує відносини у системі «мати–дитина», підвищує секрецію ендорфінів і материнську агресію [10].

Синтез ендогенних опіатів теж є стресзалежним. Вони мають 2 основні функції: зменшують біль і покращують настрій – викликають ейфорію, формують нові моделі поведінки, являючи собою частину системи підкріплення у ЦНС. Але одночасно ендорфіни можуть також бути медіаторами збільшення кількості НК-кілерів, що опосередковано залучає імунні механізми в ініціацію і прогресування пологової діяльності, а також визначає структуру ускладнень [14].

Висока питома вага патологічних типів материнської домінантності і високого рівня тривожності, переживання за результат вагітності трансформується у страх майбутніх пологів, що реалізує себе за схемою: «страх–спазм–біль». В англомовній літературі введено навіть термін для таких жінок – «fearful» – «жінка, що боїться». Ці жінки, відповідно до досліджень, частіше потребують знеболювання під час пологів у формі епідуральної анестезії – до 51,4%, що вимагає залучення додаткових коштів і персоналу, а також може бути причиною певних ургентних ускладнень, зокрема дистресу плода [14, 15]. Згідно з нашими даними, частота використання регіонарного знеболювання також вища у жінок-переселенок – 41,8% пологів проти 33% у контрольній групі.

Аналіз особливостей розродження у жінок будь-якої групи був би не повним без оцінювання показників перинатальної захворюваності і смертності, що напряду пов'язані з ними. Проте слід окремо розглянути дане питання в цілому з детальною характеристикою стану новонароджених. У цьому випадку наводимо лише показники мертвородженості, які є одними з основних рейтингових показників роботи акушерської служби. Їхні причини завжди є мультифакторними, проте мають значну соціально-економічну складову і обов'язково включають комплекс заходів з антенатальної охорони здоров'я плода.

Психосоциальные аспекты родов С.И. Жук, О.Д. Щуревская

Во всем мире растет уровень миграции населения. Беременные являются наиболее уязвимой категорией мигрантов, у которых психосоциальные проблемы вызывают проблемы репродуктивного здоровья.
Цель исследования: изучение влияния психосоциальных факторов на течение родов у женщин-мигранток.

Материалы и методы. Определяли психологический статус, изучали течение родов у 734 женщин-переселенок (основная группа). Контрольная группа – 5000 родов у рожениц, проживающих в Киеве.

Результаты. Согласно результатам данного исследования, у 23,5% женщин-переселенок были патологические роды, у 76,5% – физиологические роды против 20,2% и 79,8% в контрольной группе соответственно. Основной удельный вес патологических родов в обеих группах составил родоразрешение путем кесарева сечения, частота которого практически не отличается между группами, однако структура показаний имеет существенные различия, которые могут быть связаны с психосоциальными факторами.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о наличии влияния психосоциальных факторов на структуру патологических родов и осложненных вагинальных родов. Для женщин–вынужденных переселенок характерны быстрые инфицированные роды с высоким уровнем акушерского травматизма.

Ключевые слова: беременность, роды, стресс, кесарево сечение, осложнения.

Оскільки рівень кваліфікації персоналу і матеріально-технічна база стаціонару дозволили запобігти випадкам інтранатальних втрат в обох групах, основну питому вагу показника мертвородженості становили випадки антенатальної загибелі плода, кількість яких у групі жінок-переселенок була майже вдвічі більшою, порівняно з контрольною групою (5,4% і 2,88% відповідно). Ці показники є важкокерованими і малопрогнозованими, але у даному випадку у жінок-переселенок лише 2 випадки були умовно непередбачуваними: антенатальна асфіксія внаслідок триразового обвиття пуповиною навколо ший плода і антенатальна асфіксія на тлі тотального відшарування нормально розташованої плаценти і масивної кровотечі. Решта жінок просто не знаходилися на обліку щодо вагітності. Це є абсолютно неприпустимим і ні в якому разі не може бути пов'язано з недоступністю медичної допомоги у м.Києві, тому більше відповідає описанню вище характерологічним особливостям даної категорії пацієнток, що не зверталися по медичну допомогу.

ВИСНОВКИ

Отже, відповідно до отриманих результатів можна зробити висновок про наявність впливу на перебіг пологів психосоціальних факторів на прикладі жінок–вимушених переселенок з Луганської і Донецької областей.

Оскільки підготовка до пологів розпочинається на етапі планування вагітності, необхідно скоординувати роботу соціальних і медичних служб для надання своєчасної і достатньої інформаційно-консультативної допомоги даній групі пацієнток. Амбулаторна служба і акушерські стаціонари під час роботи з ними повинні враховувати їхні психологічні особливості, обов'язково проводити психопрофілактичну підготовку до пологів із залученням партнерів, вміти виділяти групи ризику для проведення своєчасної корекційної роботи. План ведення пологів необхідно складати з урахуванням прогнозу можливих ускладнень для їхньої своєчасної профілактики. Персонал, що надає допомогу жінкам-переселенкам, повинен володіти навиками психологічної підтримки з урахуванням особливостей їхнього емоційного статусу і реакції на стрес, що також допоможе покращити результати розродження.

Psychosocial aspects of childbirth S.I. Zhuk, O.D. Shchurevskaya

The level of population migration is growing up over the world. Pregnant women are the most vulnerable category of migrants. Their psychosocial problems cause problems in their reproductive health.

The objective: to research the influence of psychosocial factors on the course of labor in migrants women.

Materials and methods. Determined the psychological status, studied the course of labor in 734 women resettled (the main group). Control group – 5,000 births in the family living in Kyiv.

Results. According to the results of this study, in 23.5% of women migrants were pathological births, in 76.5% – physiological births against 20.2% and 79.8% in the control group, respectively.

The main proportion of pathological births in both groups was the delivery by caesarean section, the frequency of which practically does not differ between groups, but the structure of evidence has significant differences that may be related to psychosocial factors.

Conclusion. The obtained results showed the presence of the psychosocial factors influence on the structure of pathological births and complications in vaginal births: fast infected childbirths with high levels of obstetrical trauma.

Key words: pregnancy, childbirth, stress, cesarean section, complications.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: fetalmedic@ukr.net, zhuksvatlana@ukr.net

Щуревская Оксана Дмитриевна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: oksanaschurevska@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Health of migrants: the way forward – report of a global consultation, [Электронный ресурс] / WorldHealthOrganization // WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. – 2010. – Режим доступа до ресурсу: http://www.who.int/migrants/publications/mh-way-forward_consultation-report.pdf
2. Development of the Migrant Friendly Maternity Care Questionnaire (MFMCQ) for migrants to Western societies: an international Delphi consensus process [Электронный ресурс] / [A.J. Gagnon, R. DeBruyn, B. Essen та ін.] // BMC PregnancyandChildbirth. – 2014. – Режим доступа до ресурсу: <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-200>.
3. What is the Evidence on the Reduction of Inequalities in Accessibility and Quality of Maternal Health Care Delivery for Migrants? A Review of the Existing Evidence in the WHO European Region / [I. Keygnaert, O. Ivanova, A. Guieu та ін.]. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2016. – 52 p. – (HealthEvidenceNetworkSynthesisReport).
4. Barriers to reproductive health care for migrant women in Geneva: a qualitative study [Электронный ресурс] / Schmidt N.C., Fargnoli V., Epiney M., Irion O. // ReprodHealth. – 2018. – Режим доступа до ресурсу: <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0478-7>.
5. International migration and adverse birth outcomes: role of ethnicity, region of origin and destination / [M.L. Urguia, R.H. Glaisier, B. Blondel та ін.] // J. Epidemiol CommunityHealth. – 2010. – № 64. – P. 243–251.
6. Perinatal Outcomes in Two Dissimilar Immigrant Populations in the United States: A Dual Epidemiologic Paradox / J. Goud, A. Madan, Q. Cheng, G. Chavez. // Pediatrics. – 2003. – № 6. – С. 676–682.
7. Howarth AA review of psychosocial predictors of outcome in labour and childbirth / A. Howarth, N. Swain, G. Treharne. // New Zeal and College of Midwives Journal. – 2010. – № 42. – P. 17–20.
8. Брехман Г.И. Тазовое предлежание как генетико-психологический феномен / Г.И. Брехман // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – № 4. – С. 26–31.
9. Adams S. Fear of childbirth and duration of labour: a study of 2206 women with intended vaginal delivery [Электронный ресурс] / S. Adams, M. Eberhard-Gran, A. Eskild // BJOG. – 2012. – Режим доступа до ресурсу: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03433.x>.
10. Жуков Д.А. Биология поведения: гуморальные механизмы / Д.А. Жуков. – Санкт-Петербург: Речь, 2007. – 443 с.
11. Назаренко Л. Г. Теория внутриутробного программирования как формула здоровья потомства / Л.Г. Назаренко // Жіночий лікар. – 2012. – № 5. – С. 26–29.
12. Gennaro S. Psychological and Physiological Stress: Impact on Preterm Birth / S. Gennaro, M. Hennesy. // Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing. – 2003. – № 32. – P. 668–675.
13. Crosson J. Psychoneuroimmunology, Stress, and Pregnancy / Crosson. // International Journal of Childbirth Education. – 2012. – № 2. – P. 76–79.
14. Dixon L. The emotional and hormonal pathways of labour and birth: integrating mind, body and behaviour / L. Dixon, J. Skinner, M. Foureur. // Journal – New Zealand College of Midwife. – 2013. – № 48. – P. 15–23.
15. Sitras V. Obstetric and psychological characteristics of women choosing epidural analgesia during labour: A cohort study [Электронный ресурс] / V. Sitras, J. S. Benth, M. Eberhard-Gran // PLoSOne. – 2017. – Режим доступа до ресурсу: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0186564>.

Статья поступила в редакцию 22.07.2018

Інновації розродження вагітних з аномально інвазивною плацентою: placenta percreta (Випадок з практики)

О.В. Голяновський¹, В.В. Мехедко¹, А.О. Савонік¹, Д.О. Гончаренко², В.М. Кучер³, С.В. Верещагін³, С.В. Герасімов³

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

²Київський обласний центр охорони здоров'я матері та дитини

³Київська обласна лікарня

У статті наведено випадок із практики з допологовою діагностикою аномально інвазивної плаценти (pl. percreta) зі втрощенням у передміурову клітковину, задню стінку сечового міхура на тлі повного передлежання плаценти і попереднього кесарева розтину. Підкреслено актуальність сучасної діагностики патології плацентації з використанням УЗД, доплерометрії та МРТ з метою визначення глибини інвазії плацентарної тканини в міометрій.

Запропоновано інноваційний алгоритм розродження вагітної з цією тяжкою акушерською патологією та застосуванням ендovasкулярної методики тимчасової балонної оклюзії черевної аорти, виконанням донного кесарева розтину з подальшою гістеректомією без додатків, перев'язуванням внутрішніх клубових артерій, аргоноплазмозом коагуляцією тканин. Запропонована нами методика суттєво зменшує об'єм крововтрати, вірогідність розвитку масивної кровотечі, коагулопатичних порушень і можливого пошкодження суміжних органів.

Ключові слова: аномально інвазивна плацента, placenta increta/percreta, передлежання плаценти, масивна акушерська кровотеча, балонна оклюзія аорти, аргоноплазмоз коагуляція тканин.

Особливе місце серед причин акушерських кровотеч, що призводять до материнської смертності як інтраопераційно, так і у ранній післяпологовий період посідає патологія плацентації. Передлежання плаценти (ПП) – це акушерська патологія, актуальність якої зумовлена тяжкими наслідками як для плода, так і для матері. Кожна п'ята акушерська кровотеча спричинена саме ПП (Саконбат Э., 2008), що супроводжується високим рівнем перинатальної (22%) та материнської смертності (2–10%) (Медянікова І.В., 2007). Якщо частота ПП не перевищує 0,6%, то у структурі материнської смертності її частка становить уже близько 10% (Саконбат Э., 2008). Загальноприйнятою в Україні є тактика ведення пацієнток з післяпологовою кровотечею на тлі ПП, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, яка залежить, насамперед, від обсягу крововтрати, стану плода і жінки, строку вагітності. При невеликій крововтраті, відсутності пологової діяльності до 34 тиж вагітності можливе динамічне спостереження за станом пацієнтки і плода.

Раннє і комплексне лікування спрямоване на спинення кровотечі, нормалізацію гемодинаміки і профілактику респіраторного дистресу (РДС) плода, дозволяє пролонгувати вагітність і попередити репродуктивні втрати. У випадку прогресуючої кровотечі, що супроводжується геморагічним шоком, дистресом плода, незалежно від строку вагітності показано термінове розродження. Однак на тлі передлежання плаценти і передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНПП) небезпека масивної крововтрати після вдалого розродження не зникає.

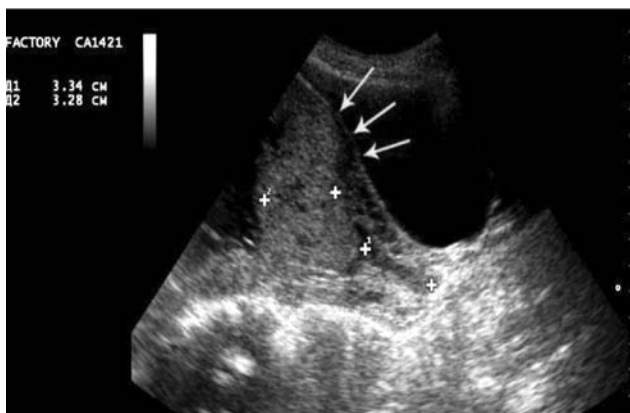
Показник смертності при кровотечах під час вагітності і пологів розглядається окремо у статистичних звітах ВООЗ, де наведені такі причини масивних акушерських кровотеч (МАК), як ПВНПП – 30%, ПП – 20%, патологія післяпологового періоду – 18%, атонічні кровотечі – 27%, інші причини (розрив матки та ін.) – 5% (О.В. Стасишин, 2013).

Частота аномального прикріплення плаценти становить 1–2% від загальної кількості кровотеч. Водночас патологія плацентації (placenta previa/ placenta accreta, placenta percreta) є однією з основних причин життєво небезпечних масивних кровотеч (45%), а 50% жінок з цією патологією потребують масивної інфузійно-трансфузійної терапії (David A. Miller, 2001). Збільшення відсотку кесарева розтину (КР) та вагітності у жінок з рубцем на матці часто є причиною дефекту децидуальної оболонки та підвищує частоту випадків placenta accreta/increta/percreta до 30%. Кількість випадків неправильної плацентації збільшилась у 10 разів за останні 20 років і на сьогодні спостерігається у 9,3–10% жінок у поєднанні з placenta previa (передлежання плаценти).

У жінок з діагностованою placenta previa ризик виникнення аномально інвазивної плаценти (АІП) – placenta accreta/percreta збільшується від 5% (без рубця на матці) до 24% (з одним КР в анамнезі) та до 67% у випадку чотирьох і більше оперативних втручань на матці. Існує пряма залежність патологічного прикріплення плаценти від кількості КР в анамнезі, що, у свою чергу, призводять до акушерської кровотечі (АК) та у подальшому до проведення гістеректомії. У загальній популяції прирощення плаценти діагностують в 1 випадку на 7000 пологів. Прирощення передлеглої плаценти – 1 випадок на 2500 пологів. Якщо вік матері перевищує 35 років, то ризик прирощення передлеглої плаценти збільшується майже у 2,5 рази, а за наявності двох та більше КР в анамнезі ризик збільшується в 11 разів (Miller D.A. et al., 1997). У жінок, які не досягли 35 років та не мали КР в анамнезі, ПП діагностують досить рідко – у 2,1% випадків, проте у випадку двох і більше оперативних втручань на матці цей показник зростає майже до 39%. Крім цього, ситуація ускладнюється прирощенням плаценти у ділянці рубця.

Необхідно відзначити, що кровотечі, пов'язані з АІП на тлі ПП у жінок з рубцем на матці, часто не супроводжуються кров'янистими виділеннями під час вагітності у зв'язку з істинним прирощенням плаценти, але виникають інтраопераційно при спробі відділення плаценти. Це швидко призводить до розвитку профузних МАК та досить часто ускладнюється коагулопатичними порушеннями.

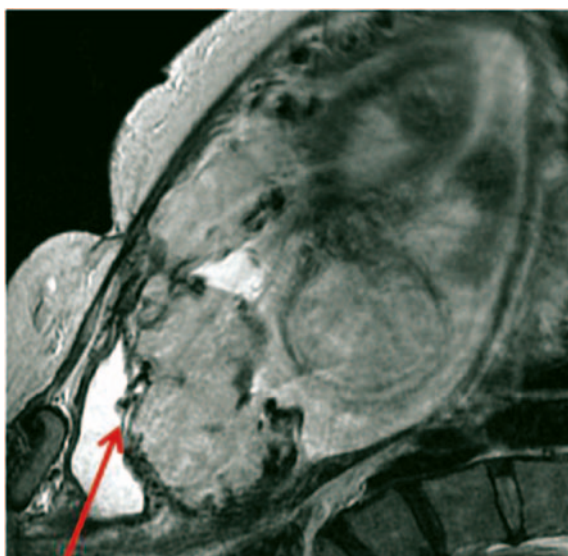
Проблема спинення масивних кровотеч та надійного гемостазу в оперативному акушерстві залишається актуальною не тільки тому, що кровотечі є однією з основних причин материнської смертності, але й у зв'язку з недостатньою визначеністю критеріїв необхідності проведення хірургічного гемостазу, показань до перев'язування магістральних судин



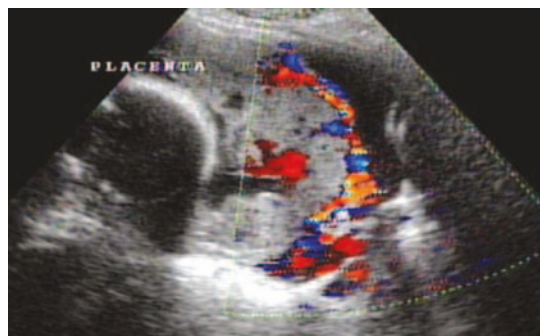
Мал. 1. Ехограма: відсутність гіпоехогенної ретроплацентарної зони міометрія



Мал. 2. Ехограма: стоншення межі між маткою і сечовим міхуром



Мал. 3. МРТ: «набухання» нижнього сегмента матки, заповненого плацентарною тканиною, з нечітким контуром задньої стінки сечового міхура



Мал. 4. Ехограма: гіперваскуляризація нижнього сегмента матки

матки, об'ємом та якістю проведення інфузійно-трансфузійної терапії у кожному клінічному випадку.

Найбільш частим методом лікування кровотеч, пов'язаних з патологією плацентациї та прикріплення плаценти, є проведення гістеректомії без придатків матки (Zelop С., Nadel А., Frigoletto F.D, 1992). Але такий підхід має суттєві недоліки, насамперед втрати жінкою репродуктивного органу.

Останні дослідження як вітчизняних, так і закордонних авторів присвячені пошуку сучасних методик терапії АК, зменшенню крововтрати, можливості збереження фертильної та менструальної функцій жінки.

На клінічних базах кафедри акушерства та гінекології № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика розроблені діагностичні критерії АПП (за даними ультразвукового, доплерометричного та МРТ-досліджень) та алгоритми проведення абдомінального розродження у разі часткового прирощення плаценти (placenta accreta) і пророщення плаценти (placenta percreta).

Існуючі на сьогодні різні підходи до лікування та профілактики геморагічних ускладнень на тлі АПП розроблені недостатньо і потребують удосконалення з прогнозуванням їхнього розвитку та впровадженням покрокового алгоритму дій у разі даної патології. Тому важливе практичне значення мають допологова діагностика АПП і алгоритм розродження таких вагітних залежно від глибини інвазії плацентарної тканини в міометрій.

Метою публікації є представлення для широкого загалу лікарів аналізу клінічного випадку у вагітної з аномально інвазивною плацентою (placenta percreta) та пророщенням у задню стінку сечового міхура із використанням ендovasкулярної методики тимчасової оклюзії черевної аорти для мінімізації крововтрати, який було зареєстровано у Київському обласному центрі охорони здоров'я матері та дитини (КОЦОЗМіД).

Клінічний випадок

Вагітна Є., 1986 р.н. (32 роки), госпіталізована у відділенні патології вагітності КОЦОЗМіД 05.06.2018 р. за направленням головного акушера-гінеколога Чернігівської області з попереднім діагнозом: «Вагітність ІІІ, 35–36 тиж. Оперована матка (Кесарів розтин у 2014 році). Повне передлежання плаценти. Аномально інвазивна плацента в ділянці післяопераційного рубця. Пророщення сечового міхура? Анемія легкого ступеня» для подальшого дообстеження та визначення плану і об'єму оперативного лікування.

Вагітній у КОЦОЗМіД було проведено клініко-лабораторне обстеження у повному обсязі, проведено УЗД, в результаті якого було підтверджено та виявлено ознаки аномально інвазивної плаценти (placenta percreta), а саме: відсутність нормальної гіпоехогенності ретроплацентарного простору, стоншення межі між маткою та сечовим міхуром, «розмитість» контурів задньої стінки сечового міхура (мал. 1–3).

За даними доплерометрії встановлено гіперваскуляризацію нижнього сегмента матки (мал. 4), наявність дифузного інтраплацентарно-лакунарного кровообігу з високошвидкісним турбулентним потоком венозного типу, патологічне судинне з'єднання плаценти з сечовим міхуром з низькорезистентним артеріальним плацентарним кровообігом.

У комплекс обстежень було включено магнітно-резонансну томографію (МРТ) без контрастування, обстеження



Мал. 5. Уведення ангиографічного провідника 0.035” у черевну аорту через стегнову артерію



Мал. 6. Двопросвітний балон-катетер F8 введено в інфраренальний відділ черевної аорти під контролем ультразвукового датчика

проводили з використанням апарата МРТ «Toshiba Vantage Titan 3Т» з напругою магнітного поля 3 Тесла та градієнтними котушками амплітудою 30 мТ/м. За даними МРТ виявлено опуклість стінки матки, темні внутрішньоплацентарні смужки (T₂-зважених зображень), що також підтвердило наявність placenta percreta з пророщенням до задньої стінки сечового міхура.

За результатами лабораторного обстеження було встановлено анемію легкого ступеня тяжкості: Нb – 92 г/л; Ер. – $3,1 \times 10^{12}$ /л; Нt – 30; Л-ти – $9,0 \times 10^9$ /л.

У результаті проведених досліджень встановлено клінічний діагноз: Вагітність ІІІ, 36 тиж. Нестійке положення плода. Оперована матка (КР у 2014 р.). Повне передлежання плаценти. Аномально інвазивна плацента: placenta percreta з проростанням у задню стінку сечового міхура. ОАА (ранній викидень у 2012 р.) Анемія легкого ступеня. Міопія легка. Дифузний зоб.

У зв'язку зі встановленим діагнозом розроблено план розродження:

1. Плановий кесарів розтин у терміні 37–38 тиж вагітності (14.06.2018 р.) у дні матки з подальшою гістеректомією без придатків матки з пластикою сечового міхура та проведенням пошарової аргоноплазмової коагуляції тканин (Апарат «Фотек ЕА142»).

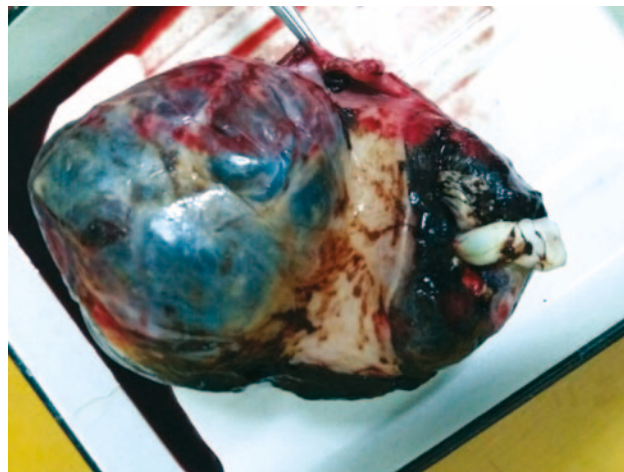
2. Консультація судинного хірурга для проведення тимчасової балонної оклюзії інфраренального відділу черевної аорти з метою зменшення крововтрати під час кесарева розтину.

3. Консультація уролога інтраопераційно.

4. Корекція анемії легкого ступеня.



Мал. 7. Пророщення плацентою нижнього сегмента матки, передміхурової клітковини з множинною васкуляризацією (Carut medusae)



Мал. 8. Макропрепарат матки без придатків з ділянкою пророщення плацентою передньої стінки матки, передміхурової клітковини і донним кесаревим розтином

5. Обсяг оперативного втручання визначити під час операції.

6. Заготувати свіжозаморожену плазму та еритроцитарну масу А(ІІ) Rh(+) на випадок крововтрати.

7. Тривалість балонної оклюзії черевної аорти не повинна перевищувати 90 хв згідно з рекомендацією судинного хірурга.

Протокол операції від 14.06.2018 р. 11¹⁰–13²⁵

Операція: Тимчасова балонна оклюзія інфраренального відділу черевної аорти. Серединна лапаротомія. Донний кесарів розтин. Гістеректомія без придатків матки. Білатераль-

не перев'язування а.Ііаса interna. Пластика сечового міхура. Дренування черевної порожнини.

Діагноз після операції: Пологи ІІ, 37 тиж, патологічні у тазовому передлежанні. Оперована матка (КР у 2014 р.). Повне передлежання плаценти. Аномально інвазивна плацента. РІ. рерсрета з проростанням у сечовий міхур. ОАА (ранній викидень у 2012 р.). Анемія легкого ступеня. Міопія легка. Дифузний зоб.

Наркоз: ендотрахеальний + НЛА.

Хід операції

І. Балонна оклюзія черевної аорти. З метою мінімізації кровотрати під час акушерської операції за участю судинних хірургів було виконано ендovasкулярне втручання – тимчасова балонна оклюзія черевної аорти під контролем ультразвукового дослідження (апарат Imagic Agile, «Kontron» – 2011 р. у режимі двовимірної візуалізації: трансабдомінальне сканування з частотою датчика 3,5 МГц).

Перед проведенням кесарева розтину черезшкірним пункційним доступом за Сельдингером під місцевою анестезією 0,5% розчином новокаїну – 20,0 мл через праву загальну стегову артерію у черевну аорту введений ангіографічний провідник 0.035 (мал. 5).

Під контролем ультразвукового фазового датчика 5 МГц у черевну аорту проведено двопросвітний балон-катетер – «Reliant™ stent graft balloon catheter» виробництва фірми «Medtronic», США (мал. 6).

Згідно з інструкцією виробника, даний балон-катетер призначений для розправлення аортальних стент-графтів у випадках ендопротезування аневризми черевної аорти, а також для тимчасової оклюзії аорти та інших великих судин. Виріб є несучим катетером діаметром 8F і довжиною 100 см, на дистальному кінці якого змонтований низькопрофільний комплаєнсний поліуретановий балон, який можна роздути в діапазоні від 10 до 46 мм (залежно від діаметра судини).

ІІ. Серединна лапаротомія. Донний кесарів розтин. Гістеректомія без придатків матки. Перев'язування внутрішніх клубових артерій.

Операційне поле трічі оброблено розчином антисептика. Серединним лапаротомним доступом проведено пошаровий розтин передньої черевної стінки. У рану передлежить вагітна матка з вираженим судинним сплетенням «голова медузи» у ділянці рубця, нижнього сегмента з переходом на сечовий міхур. Проведено розріз у ділянці дна матки (донний КР). Вилились прозорі навколоплідні води. За підведену голівку виведена та вилучена жива доношена дівчинка з масою тіла 2870 г, зростом 50 см, 8/8 балів за шкалою Апгар. Новонароджена відділена від матері та передана акушерці і неонатологу.

Матка виведена у рану.

З метою зменшення об'єму крововтрати на тлі врошення плаценти внутрішньовенно введена транексамова кислота (Сангера 1,0 г). Ураховуючи явні ознаки пророщення плаценти передньої стінки матки, передміхурової клітковини, задньої стінки сечового міхура з вираженою множинною васкуляризацією венозними і артеріальними судинами, що нагадує *Sarut medusae* (мал. 7), зважаючи на значну площу пророщення передньої стінки матки (близько 12 см у діаметрі), прилеглої передміхурової і параметральної клітковини, було вирішено провести гістеректомію без придатків матки.

Після проведення **донного кесарева розтину** і народження плода було введено 2500 ОД гепарину і балон був роздутий фізіологічним розчином відразу над біфуркацією черевної аорти до повного перекриття в ній кровотоку (хірурги пропальпували роздутий балон овоїдної форми довжиною близько 3,0 см), але без блокування кровотоку по верхній брижовій і ниркових артеріях. Протягом акушер-

ської операції кожні 25 хв здували балон приблизно на 30 с для відновлення кровотоку та запобігання тромбозу в артеріях таза і нижніх кінцівок. Під час здуття балона відзначали посилення кровотечі з артерій плаценти у зоні основного (акушерського) оперативного втручання. У той самий час на тлі роздутого балона кровотеча було незначною, що дозволило успішно виконати видалення матки без придатків разом з плацентою, що проросла у задню стінку сечового міхура (мал. 8).

Проведена гістеректомія без придатків. Затиснуті, пересічені, ліговані круглі маткові зв'язки, власні зв'язки яєчників з матковими трубами. Очеревина заднього листка широкіх маткових зв'язок роз'єднана. Затиснуті, розітнуті, ліговані судини матки і верхні відділи кардинальних зв'язок. Затиснуті, пересічені, ліговані крижово-маткові зв'язки. На рівні піхвових склепінь виконана екстирпація матки без придатків. Кукса піхви зашита безперервним вікриловим швом. Під час вилучення матки виявлено проростання плаценти у сечовий міхур. Проведена пластика та ушивання сечового міхура у присутності уролога. З метою профілактики рецидиву кровотечі, можливого розвитку коагулопатичної кровотечі проведено білатеральне перев'язування аа. ііасае internaе на І рівні (після здуття балона і відновлення кровотоку у черевній аорті).

Туалет черевної порожнини. Підрахунок серветок та інструментів – всі у наявності. Дренування черевної порожнини через культю піхви. Черевна стінка пошарово відновлена. Аргоноплазмове оброблення тканин пошарово (культя зв'язок, культя піхви, апоневроз, підшкірно-жирова клітковина). На шкіру – косметичний внутрішньошкірний вікриловий шов. Асептична пов'язка.

Загальна крововтрата 1300,0 мл відновлена збалансованими кристалоїдами, плазмозамінниками – препаратами модифікованої желатини (800,0 мл) і двома дозами одноступінчастої еритроцитарної маси. Сеча виведена катетером 500,0, сукровична.

Перебіг раннього післяопераційного періоду без ускладнень з постійним катетером сечового міхура протягом 5 діб. Дренаж з черевної порожнини вилучено на 2-у добу – відсутність виділень. Після вилучення сечового катетера самостійне сечовипускання без ускладнень. На 6-у добу результат аналізу сечі – без патологічних змін. Анемія середнього ступеня тяжкості (Hb = 81 г/л) зкоригована сахаратом тривалентного заліза (200 мг) через день, трічі. На 8-у добу післяопераційного періоду рівні становили: Hb – 101 г/л; Ер. – $3,7 \times 10^{12}/л$; Ht – 38; Л-ти – $7,5 \times 10^9/л$.

На 3-ю добу пацієнтка була переведена з палати інтенсивної терапії у післяпологове відділення у задовільному стані. Заживлення внутрішньошкірного шва післяопераційної рани рег ргітам. Виписана на 7-у добу після операції у задовільному стані разом з новонародженою.

Резюме пологів. Вагітність ІІІ, 37 тиж. Нестійке положення плода. Оперована матка (КР у 2014 р.). Повне передлежання плаценти. Аномально інвазивна плацента (АІП): рІ. рерсрета з пророщенням задньої стінки сечового міхура. ОАА (ранній викидень у 2012 р.) Анемія легкого ступеня. Міопія легкого ступеня. Дифузний зоб.

Операція: 16.06.2018 р. Тимчасова балонна оклюзія інфраренального відділу черевної аорти. Серединна лапаротомія. Донний кесарів розтин. Гістеректомія без придатків матки. Білатеральне перев'язування аа.Ііасае internaе. Пластика сечового міхура. Дренування черевної порожнини. Аргоноплазмове коагуляція тканин. ЗК – 1300,0 мл (відновлена збалансованими кристалоїдами, плазмозамінниками, одноступінчастою еритроцитарною масою). **Наркоз:** ендотрахеальний + НЛА.

Народилась жива доношена дівчинка з масою тіла 2870 г, зростом 50 см, 8/8 балів за шкалою Апгар. Перебіг післяопераційного періоду без ускладнень. Заживлення внутрішньошкірного шва післяопераційної рани рег ргітам. Виписана на 7-у добу після операції у задовільному стані разом з новонародженою.

ВИСНОВКИ

1. Допологова діагностика аномально інвазивної плаценти у II і III триместрах вагітності є визначальною для розроблення алгоритму розродження вагітної за органозберігальною або радикальною методиками, що залежить від глибини інвазії плацентарної тканини в міометрій або за його межі. Сучасна діагностика АПП базується на патогномонічних ознаках за даними УЗД, доплерометрії та магнітно-резонансної томографії.

2. Зважаючи на велику вірогідність розвитку геморагічних ускладнень, коагулопатичної кровотечі і, у більшості випадків, неможливості проведення органозберігальної операції на тлі pl. percreta, у сучасному акушерстві йде активний пошук і впровадження найбільш ефективного алгоритму розродження вагітних з цією

патологією. *Запропонована нами інноваційна технологія проведення тимчасової балонної оклюзії інфраренального відділу черевної аорти (за участю судинних хірургів) після виконання донного кесарева розтину і подальшої гістеректомії без додатків матки суттєво зменшує об'єм крововтрати, вірогідність розвитку масивної кровотечі та пошкодження суміжних органів.*

3. Мультидисциплінарний підхід у разі діагностованої pl. percreta з ознаками вращення плацентарної тканини у суміжні органи та клітковину малого таза із залученням судинних хірургів, урологів, трансфузіологів, анестезіологів є, з погляду сучасних позицій, найбільш оптимальним для мінімізації виникнення можливих ускладнень.

Необхідно проводити подальші клінічні дослідження щодо розроблення найбільш ефективних алгоритмів розродження вагітних з аномально інвазивною плацентою залежно від глибини інвазії плацентарної тканини в міометрій або за його межі з метою зменшення об'єму крововтрати та зменшення вірогідності виникнення тяжких інтра- та післяопераційних ускладнень, а в деяких випадках – проведення органозберігальних операцій зі збереженням репродуктивної функції жінки.

Иновации родоразрешения беременных с аномально инвазивной плацентой: placenta percreta (Случай из практики)

О.В. Голяновский, В.В. Мехедко, А.О. Савоник, Д.О. Гончаренко, В.М. Кучер, С.В. Верещагин, С.В. Герасимов

В статье представлен случай из практики с дородовой диагностикой аномально инвазивной плаценты (pl. percreta) с вращением в предпузырную клетчатку, заднюю стенку мочевого пузыря на фоне полного предлежания плаценты и предыдущего кесарева сечения. Подчеркнуто актуальность современной диагностики патологии плацентации с использованием УЗИ, доплерометрии и МРТ с целью определения глубины инвазии плацентарной ткани в миометрий.

Предложен инновационный алгоритм родоразрешения беременной с этой тяжелой патологией с использованием эндоваскулярной методики временной баллонной окклюзии брюшной аорты, выполнением донного кесарева сечения с последующей гистерэктомией без добавок, перевязыванием внутренних подвздошных артерий, аргоноплазменной коагуляцией тканей. Предложенная нами методика существенно уменьшает объем кровопотери, вероятность развития массивного кровотечения, коагулопатических нарушений и возможного повреждения смежных органов.

Ключевые слова: аномально инвазивная плацента, placenta increta/percreta, предлежание плаценты, массивное акушерское кровотечение, баллонная окклюзия аорты, аргоно-плазменная коагуляция тканей.

Innovation of delivery of pregnant women with abnormally invasive placenta: placenta percreta (Case of practice)

O.V. Golyanovskiy, V.V. Mekhedko, A.O. Savonik, D.O. Goncharenko, V.M. Kucher, S.V. Vereshchagin, S.V. Gerasimov

The article presents a case from practice with prenatal diagnostics of abnormally invasive placenta (Pl. Percreta) with invasion into the back wall of the bladder on the background of full placenta previa and previous caesarean section. Stressed the relevance of modern diagnostic pathologists placentation using ultrasound, Doppler and MRI to determine the depth of invasion of the placental tissue into the myometrium is emphasized. An innovative algorithm for delivery of a pregnant woman with this severe pathology using the endovascular technique of temporary balloon occlusion of the abdominal aorta, performing a cesarean section with a subsequent hysterectomy without appendages, ligating of the internal iliac arteries (IIAL), and argon-plasma tissue coagulation is proposed. The proposed method significantly reduces the amount of blood loss, the likelihood of developing massive bleeding, coagulopathic disorders and possible damage to adjacent organs.

Key words: abnormally invasive placenta, placenta increta/percreta, placenta previa, massive obstetric hemorrhage, balloon occlusion of the aorta, argon-plasma tissue coagulation.

Сведения об авторах

Голяновский Олег Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии №1 НМАПО имени П. Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1. E-mail: golyanovskiyoleg@yahoo.com

Мехедко Виктор Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии №1 НМАПО имени П. Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (067) 727-70-44

Савоник Анна Олеговна – Кафедра акушерства и гинекологии №1 НМАПО имени П. Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (063) 919-76-86. E-mail: savonik2015@gmail.com

Гончаренко Дмитрий Александрович – Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (097) 930-00-29. E-mail: Dmgonch@ukr.net

Кучер Владимир Николаевич – Киевская областная клиническая больница, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1, тел.: (050) 441-52-67. E-mail: coocher_v@yahoo.com

Верещагин Сергей Витальевич – Киевская областная клиническая больница, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (050) 331-49-54. E-mail: doctor-sv@i.ua

Герасимов Сергей Викторович – Киевская областная клиническая больница, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (067) 500-80-93. E-mail: 74sergey@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Комбинированный поэтапный хирургический гемостаз при частичном приращении и предлежании плаценты / Голяновский О.В., Мехедко В.В., Палладий В.В. [и др.] // Таврический медицинко-биологический вестник. – 2013. – Т. 15, № 2, ч. 1 (58). – С. 69–73.
2. Голяновский О.В. Розродження вагітних при істинному приращенні плаценти (огляд літератури) / Голяновський О.В., Мехедко В.В., Іванкова І.М. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шуплика. – К., 2012. – В. 21, Кн. 4. – С. 591–595.
3. Еремін А.А. Применение полифункционального электрохирургического комбайна ФОТЕК ЕА 142 в различных областях хирургии: пособие для врачей / Еремін А.А. – Екатеринбург, 2007. – 27 с.
4. Масивні акушерські кровотечі / [Камінський В.В., Голяновський О.В., Ткаченко Р.О., Чернов А.В.]. – К.: «Триумф», 2010. – 232 с.
5. Sapmaz E. Bilateral ascending uterine artery ligation vs. tourniquet use for hemostasis in cesarean myomectomy: a comparison / Sapmaz E., Celik H., Altungul A. // J. Reprod. Med. – 2003. – Vol. 48, № 12. – P. 950–954.
6. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике: руководство / Айламазян Э.К. – [4-е изд., перераб. и доп.]. – СПб.: СпецЛит, 2007. – 400 с.
7. Корячкин В.А. Интенсивная терапия угрожающих состояний / Корячкин В.А., Страшнов В.И. – СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2002. – 288 с.
8. Серов В.Н. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии: краткое руководство / Серов В.Н. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 256 с.
9. David A. Miller, MD. Obstetric Hemorrhage. – 2001. – 227 p.
10. Kayem G. [Management of placenta accreta] : [article in French] / G. Kayem, G. Grange, F. Goffinet // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2007. – Vol. 35, N3. – P. 186–192.
11. Internal iliac artery ligation for arresting postpartum haemorrhage / N.N. Mahajan, N.L. Gaikwad, K.N. Mahajan, R.N. Soni // BJOG. – 2007. – Vol. 114, N 7. – P. 906.
12. Clark S. L. Placenta previa/accreta and prior cesarean section / S.L. Clark, P.P. Koonings, J.P. Phelan // Obstet. Gynecol. – 1985. – Vol. 66, N 1. – P. 89–92.
13. Oyelese Y. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa / Y. Oyelese, J.C. Smulian // Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 107, N 4. – P. 927–941.
14. Mousa H.A. Major postpartum haemorrhage / H.A. Mousa, S. Walkinshaw // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 13, N 6. – P. 595–603.

Статья поступила в редакцию 09.07.2018

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

Методология профилактики больших акушерских синдромов

Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.А. Фролова, О.А. Кутузова, А.В. Приходько

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Российская Федерация

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2016, т. 15, №2, с. 20-30

DOI: 10.20953/1726-1678-2016-2-20-30

Цель. Разработка метода профилактики синдрома патологической беременности с позиции единого генеза, детерминированного морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарной системе, с оценкой эффективности методологическими стандартами доказательной медицины.

Пациенты и методы. Проведено проспективное исследование 435 женщин с высоким риском декомпенсации плацентарной недостаточности (ПН). В зависимости от метода профилактики гестационных осложнений были сформированы 4 группы: 1-ю составили 145 беременных, которым с 6-й по 20-ю нед гестации назначался дидрогестерон, а с 21-й недели – ангиопротектор высокоочищенный диосмин 600 мг; 2-ю – 118 женщин, получавших курсовое превентивное лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты; 3-ю – 102 человека, которым курсовая превентивная монотерапия проводилась препаратом магния; 4-ю – 70 беременных, отказавшихся от профилактики. Контрольную группу составили 30 здоровых беременных женщин. Динамическое обследование включало определение маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, сосудисто-тромбоцитарного звена, апоптоза, воспалительного ответа, децидуализации, ангиогенеза, плацентарного энергообеспечения, модуляции иммунного ответа, общего реактивного потенциала организма, концентраций магния и углекислого газа, проводилось гистостереометрическое исследование плацент. Для объективизации эффективности разработанного метода применялись стандарты доказательной медицины.

Результаты. Метод профилактики больших акушерских синдромов путем последовательного назначения с ранних сроков беременности прогестагена дидрогестерона с последующей, во 2-й половине беременности, заменой на ангиопротектор высокоочищенный диосмин 600 мг показал высокую эффективность (ЧБНЛ 1,4 (95% ДИ 1,1–1,7); ОШ 5,3 (95% ДИ 4,7–5,8), заключающуюся в снижении преэклампсии (ПЭ) на 93%, ПН с задержкой роста плода (ЗРП) и/или хронической гипоксии плода (ХГП) – на 95%, преждевременных родов – на 86% и отсутствии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП), тяжелых форм ПЭ и ПН. Более высокую клиническую результативность предлагаемого метода профилактики синдрома патологической беременности, по сравнению с использованием низких доз ацетилсалициловой кислоты и препарата магния, можно объяснить выраженным нормализующим действием дидрогестерона и высокоочищенного диосмина 600 мг на иммунный и биохимический гомеостаз, процессы апоптоза и ангиогенеза, активацию эндотелиально-гемостазиологической системы, компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте.

Заключение. Методом выбора для профилактики синдрома патологической беременности при высоком риске декомпенсации эмбрио(фето)плацентарной системы является применение прогестагена дидрогестерона и ангиопротектора диосмина по разработанному способу. Исследование показало перспективность целенаправленного выбора метода профилактики в зависимости от индивидуальных особенностей беременных женщин.

Ключевые слова: ангиогенез, апоптоз, ацетилсалициловая кислота, дидрогестерон, высокоочищенный диосмин 600 мг, препарат магния, профилактика больших акушерских синдромов, эндотелиальная дисфункция.

В последние годы, несмотря на снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, отмечена постоянная тенденция к увеличению числа осложнений, детерминированных морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарной системе [1, 2]. В патогенезе подавляющего большинства осложнений беременности (невывашивание беременности ранних сроков, ранний токсикоз, плацентарная недостаточность (ПН) с развитием задержки роста плода (ЗРП) и/или хронической гипоксии плода (ХГП), преэклампсия (ПЭ), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преждевременные роды) функциональное состояние плаценты играет ключевую роль [3–5]. Нарушение формирования и развития фетоплацентарного комплекса (ФПК) является ранним этапом формирования указанных осложнений гестации [6–8].

В акушерстве давно отмечена схожесть изменений, общие закономерности отклонений от физиологического течения беременности (дисбаланс Th1–Th2-путей иммунного ответа с преобладанием провоспалительных или противовоспалительных цитокинов; иммунологическая гипер- или гипореактивность; нарушение выработки блокирующих факторов; неполноценное формирование иммунологической толерантности; гипогормональный статус; эндотелиально-гемостазиологическая дисфункция; выраженная воспалительная реакция на нидацию, формирование гемохориального типа плацентации; функциональная недостаточность эндометрия/децидуальной оболочки; нарушение соотношения про- и антиангиогенных факторов, а также про- и антиапоптотических факторов и клеточной пролиферации; нарушение первой и второй волн инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта, васкуло- и ангиогенеза и др., которые определяют последующее патологическое течение гестации – синдром патологической беременности, клинические проявления которого в виде «больших акушерских синдромов» (ранний токсикоз, ПН, ЗРП, ХГП, ПЭ, преждевременные роды, ПОНРП) обусловлены различной иммуно-генетической, метаболической предрасположенностью организма беременной и его реакцией на плод как аллотрансплантат [9–11]. Связь синдрома патологической беременности с развитием эмбрио(фето)плацентарного комплекса (ФПК) с ранних сроков беременности не вызывает сомнения [12–14].

На различных этапах развития акушерской науки исследователями на ранних стадиях формирования гестационных осложнений выделялись единые закономерности их генеза. В частности, был выделен синдром общей циркуляторной адаптации организма беременной к гестационному процессу,

связанный с формированием маточно-плацентарного круга кровообращения, а также изучен сосудистый синдром, в основе которого лежит эндотелиальная дисфункция как следствие формирования гемохориального типа плацентации и функционирования фетоплацентарной системы [15–18].

Учитывая тесную связь нарушений морфофункционального становления фетоплацентарной системы с развитием указанных выше осложнений гестации, объединенных в синдром патологической беременности, очевидной является необходимость поиска эффективного и безопасного для матери и плода метода его профилактики [19]. При этом следует учитывать ведущую роль иммунных и гормональных влияний на эмбрио(фето)плацентарный комплекс в первой половине беременности и определяющее значение маточно-плацентарно-плодового кровотока во второй половине беременности [20–22].

Перспективным направлением в профилактике нарушений становления ФПК является применение препаратов, способных оказывать как иммуномодулирующий, так и гормонозаместительный эффекты. Таким препаратом является дидрогестерон (Дюфастон, Solvey Pharmaceuticals B.V., Нидерланды), который представляет собой прогестаген, эффективный при приеме внутрь, оказывающий разнообразные эффекты подобно эндогенному прогестерону и являющийся ретронтромером натурального женского прогестерона растительного происхождения. Препарат вызывает децидуальные превращения эндометрия и готовит его к имплантации, способствует развитию и росту миометрия и его васкуляризации, поддерживает миометрий в нормотонусе путем нейтрализации действия окситоцина и снижения синтеза простагландинов. Дидрогестерон усиливает пролиферацию и секреторную активность желез эндометрия, вызывая увеличение в секрете концентрации липидов и гликогена, необходимых для развития эмбриона [23, 24].

В период беременности материнский прогестерон играет крайне важную роль в угнетении опосредованной через Т-лимфоциты реакции отторжения плода. В исследовании *in vitro* показано, что дидрогестерон обладает иммуномодулирующим эффектом – способностью переключения продукции цитокинов с Th1- на Th2-тип, который способствует нормальному функционированию ФПК. Доказано, что под влиянием дидрогестерона иммунокомпетентные клетки синтезируют прогестерон-индуцируемый блокирующий фактор (PIBF). Данный фактор увеличивает продукцию регуляторных цитокинов и, напротив, блокирует продукцию провоспалительных цитокинов. Дидрогестерон является уникальным гестагеном для сохранения беременности, так как помимо гестагенного эффекта оказывает иммуномодулирующее влияние на систему «мать–плод» аналогично эндогенному прогестерону [25]. Согласно заключению Правления Российского общества акушеров-гинекологов (2010), по гестагенной активности дидрогестерон в 10–30 раз превышает пероральный микронизированный прогестерон, пространственные отличия обуславливают повышение его биодоступности по сравнению с прогестероном при приеме внутрь и отсутствие метаболитов с андрогенной или эстрогенной активностью.

Для беременных крайне важно отсутствие эффектов дидрогестерона на метаболизм матери. Он не повышает уровень холестерина, липопротеидов низкой плотности, не влияет на электролитный баланс и не обладает прокоагуляционными свойствами. Эффективность дидрогестерона при патологическом течении гестации подтверждена результатами систематических обзоров Кохрановской библиотеки. Препарат безопасен как для матери, так и для плода. Случаев тератогенного действия, связанных с применением дидрогестерона, не зарегистрировано [23, 25].

Следует учитывать, что повреждение ФПК может иметь место при любом сроке беременности, в связи с этим профилактика синдрома патологической беременности должна осуществляться перманентно вплоть до ее завершения, что является залогом ее благоприятного исхода. После окончания формирования ФПК, во второй половине беременности, для коррекции гемодинамических нарушений возможно применение ангиопротектора высокоочищенного диосмина 600 мг (Флебодиа 600, «Лаборатория Иннотера», Франция). Доказано, что Флебодиа 600 эффективно влияет на маточно-плацентарный кровоток, состояние плаценты и рост плода. Ангиопротекторное средство высокоочищенный диосмин 600 мг относится к числу лекарственных средств, оказывающих воздействие на сосудистый компонент. Флебодиа 600 обладает противовоспалительным действием – усиливает сосудосуживающее действие адреналина, норадреналина, блокирует выработку свободных радикалов, синтез простагландинов и тромбксана, оказывает флеботонизирующее действие – уменьшает растяжимость вен, повышает тонус вен (дозозависимый эффект), уменьшает венозный застой; улучшает лимфатический дренаж – повышает тонус и частоту сокращения лимфатических капилляров, увеличивает их функциональную плотность, снижает лимфатическое давление; улучшает микроциркуляцию – повышает резистентность капилляров (дозозависимый эффект), уменьшает их проницаемость; уменьшает адгезию лейкоцитов к венозной стенке и их миграцию в паравенозные ткани; улучшает диффузию кислорода и перфузию в кожной ткани. Помимо этого он улучшает дренажную функцию межворсинчатого пространства, венозных сосудов матки, малого таза и нижних конечностей [1]. Препарат успешно применяется для лечения заболеваний вен и нарушений микроциркуляции во время беременности со 2-го триместра, исследований по применению диосмина в профилактических целях у беременных группы высокого риска не проводилось.

Цель. Разработка профилактики синдрома патологической беременности с позиции единого генеза, детерминированного морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарной системе, с оценкой эффективности методологическими стандартами доказательной медицины.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование 435 женщин группы высокого риска по декомпенсации ПН, отобранных по прогностической шкале факторов риска тяжелых форм ПН. Формирование данной группы обосновано тем, что при высоком риске структурно-функциональных нарушений в эмбрио/ФПК реализация осложненного течения беременности значительно выше, чем в популяции [1, 9, 17]. Учитывая наличие доказательств эффективности применения низких доз аспирина, препаратов магния для профилактики тяжелых форм ПН, ПЭ, преждевременных родов, нами для реализации поставленной цели были сформированы следующие группы наблюдения: 1-ю группу составили 145 беременных, которым профилактические мероприятия проводились с ранних сроков гестации прогестагеном дидрогестероном с последующим назначением ангиопротектора Флебодиа 600; 2-ю – 118 женщин, которым профилактику осложненного течения гестации осуществляли низкими дозами ацетилсалициловой кислоты: по 75 мг *per os* 1 раз в день во время еды, тремя курсами по пять недель в сроки 12–16 нед, 22–26 нед, 32–36 нед; 3-ю – 102 человека, которые получили превентивную монотерапию, состоящую из приема препарата магния в комплексе с витамином В₆ тремя курсами по шесть недель: первый курс в 8–13 нед (первые две недели в насыщающей дозировке по 6 таб/сут, в последующем – в поддерживающей дозировке по 2 таб/сут *per os* во время еды), второй и

третий курс – в 18–23 и 28–33 нед (аналогично первому); 4-ю группу – 70 беременных, отказавшихся от каких-либо профилактических мероприятий [9, 10, 15]. Для получения референсных значений показателей иммунного, метаболического, гемостазиологического гомеостаза была сформирована контрольная группа, в которую вошли 30 здоровых беременных женщин.

Метод профилактики с применением дидрогестерона и высокоочищенного диосмина 600 мг осуществлялся следующим образом: беременным с 6-й по 20-ю неделю превентивное лечение проводилось дидрогестероном по схеме: 10 мг 2 раза в день *per os* ежедневно; с 21-й по 26-ю неделю и с 31-й по 36-ю неделю превентивное лечение проводилось ангиопротектором диосмином (600 мг 1 таблетка 1 раз в день *per os* ежедневно).

Степень тяжести ПН определялась по оценочной шкале с расчетом итогового показателя, при этом выделялись дисфункция плаценты, декомпенсированная ПН (ДПН), прогрессирующая ДПН, критическая ПН [1, 8]. При диагностике ПЭ учитывались критерии ВОЗ [9].

Для оценки эффективности превентивной терапии проводилось динамическое обследование беременных групп сравнения, их плодов и новорожденных. В крови женщин в сроки 6–12, 18–24, 28–34 нед беременности методами иммуноферментного, иммунофлюоресцентного, биохимического анализов определяли содержание маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции – общий IgE, циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК) [27], количество тромбоцитов и их максимальная амплитуда агрегации (МААТ), фибронектин (ФН); апоптоза и воспалительного ответа – лимфоциты с фенотипом CD95+LСD 95+ и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α); децидуализации стромальных клеток – плацентарный α -1-микроглобулина (ПАМГ); клеточной пролиферации (ангиогенеза) и плацентарного энергообеспечения – фактор роста плаценты (ФРП) и плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ); модуляции иммунного ответа – плацентарный белок RAPP-A.

Производился общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарных индексов для оценки общего реактивного потенциала организма (ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови, ИА – индекс аллергизации) [28]. Концентрация магния в сыворотке крови определялась колориметрическим способом (реактивы Magnesium ХВ, Biocom, Германия), внутриэритроцитарного магния – по методу Н.Н. Holtmeiera. Концентрацию углекислого газа в крови определяли с помощью газового анализатора AVL-700 (Radiometer, Дания). Для оценки ФПК применялись ультразвуковая система GE Voluson S6 (GE Healthcare, США), фетальный монитор Corometrics 259 (Индия). Морфологическое исследование плацент проводилось с учетом критериев А.П. Милованова (2005). В работе использован бинокулярный световой микроскоп Микромед МС-2-ZOOM вар. 2СR с визуальной насадкой, позволяющей выводить изображения в режиме реального времени на экран персонального компьютера с помощью видеочувствителя.

При проведении статистической обработки использовались персональный компьютер и программное обеспечение Microsoft Excel XP и Statistica 6.0 for Windows, методы описательной статистики, корреляционного анализа. Для каждого изучаемого количественного параметра проведено вычисление средней арифметической величины (M), среднего квадратического отклонения (α). Достоверность различий между показателями оценивалась по критерию Стьюдента–Фишера (t). Уровни значимости между сравниваемыми величинами считались достоверными при $p < 0,05$. Для оценки эффективности профилактических мероприятий используются методологические стандарты доказательной медицины: ЧИЛ – частота исходов в группе превентивного лечения;

ЧИК – частота исходов в группе сравнения; ОР – относительный риск (ЧИЛ/ЧИК); СОР – снижение относительного риска (ЧИЛ–ЧИК/ЧИК); САР – снижение абсолютного риска (ЧИЛ–ЧИК); ЧБНЛ – число беременных, которым необходимо проводить профилактику, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одной пациентки (1/САР); ОШ – отношение шансов [29].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показал анализ, на 1 беременную женщину группы высокого риска по декомпенсации ПН (n=435) приходится 4,95 фактора риска, характеризующих особенности отягощенного акушерского анамнеза, перенесенные гинекологические, экстрагенитальные и инфекционные заболевания, течение беременности, социальные факторы и условия труда. В группах сравнения данный показатель соответствовал: в 1-й – 5,1, во 2-й – 5,0, в 3-й – 4,8, в 4-й – 4,9 фактора риска, что с клинических позиций свидетельствует о сопоставимости групп.

Оценка исходного состояния беременных групп сравнения до начала проведения профилактических мероприятий объективизирована результатами лабораторного тестирования в 1-м триместре (табл. 1).

Следует отметить, что из исследованных маркеров у беременных групп высокого риска по эмбрио(фето)плацентарной недостаточности достоверные различия ($p < 0,05$) с группой контроля имеют такие эндотелиально-гемостазиологические показатели, как общий IgE, количество и агрегационная активность тромбоцитов (МААТ), ФН; из параметров, характеризующих ангиогенез и иммуномодуляцию, – ФРП и RAPP-A; из интегральных показателей, свидетельствующих об общем реактивном потенциале организма, – ИСЛК, ИА. Из обследованных беременных групп высокого риска (n=435) 86,6% (374) имели исходное магнидефицитное состояние; 84% (366) беременных женщин на ранних сроках гестации имели факторы риска, предрасполагающие к снижению чувствительности дыхательного центра к эндогенному углекислому газу (универсальный регулятор гомеостаза, сосудистого тонуса, проницаемости сосудистой стенки, рН, кислотно-основного состояния крови, процесса деоксигенации гемоглобина и др.). Результаты лабораторного обследования до начала превентивных мероприятий подтвердили клиническую сопоставимость всех групп сравнения.

Анализ клинического течения и исходов беременности у женщин групп высокого риска (табл. 2) показал, что ПН в группе 4 реализовалась в 100%, в том числе тяжелые формы (с развитием ЗРП и ХГП) составили 85,7% (60); частота данного осложнения в 1–3-й группах составила 13,1, 72 и 75,5%, тяжелые формы – 4,1, 31,3 и 42,2% соответственно. При отсутствии профилактических мероприятий (группа 4) ПЭ различной степени тяжести развилась у 51,4% (36) беременных, тяжелая (ранняя – до 34 нед гестации) ПЭ – у 20% (14). В данной группе частота ПОНРП составила 5,7% (4 наблюдения), преждевременных родов – 14,3% (10), включая ранние преждевременные роды – 8,6% (6). В группах с превентивным лечением реализация ПЭ составила соответственно в группах 1–3 – 3,4% (5), 22,9% (27), 27,5% (28), при этом тяжелая (ранняя) ПЭ – 0,6% (7) и 7,8% (8); ПОНРП в указанных группах отсутствовала; преждевременные роды имели место в 2% (все 3 наблюдения – поздние), 7,6% (1 – раннее, 8 – поздние), 9,8% (2 – ранние, 8 – поздние).

ЗРП при рождении подтвердилась в группе 1 у 4,1% (6) новорожденных, причем 1-й степени – у 83,3% (5); в группах 2 и 3 соответственно 27,1% (32) и 35,3% (36), причем ЗРП 1-й степени – 68,8% (22) и 66,6% (24), ЗРП 2-й степени – 31,2% (10) и 33,4% (12). Асфиксия при рождении в 1-й клинической

Результаты лабораторного тестирования женщин групп сравнения в сроке 6–12 нед беременности (M±σ)

Лабораторные показатели	Группы				
	1-я (n=145)	2-я (n=118)	3-я (n=102)	4-я (n=70)	контрольная (n=30)
IgE, нг/мл	248±19*	237±14*	241±17*	233±12*	209±11
ЦЭК, ×10 ⁶ кл/л	1,8±0,3	1,9±0,5	7,1±0,4	1,8±0,5	1,7±0,2
Л CD95+, %	32,7±2,6	35,1±2,9	34,6±2,8	33,2±2,7	29,5±3,9
ФНО-α, пкг/мл	22±6	21±5	19±6	20±5	15±4
ПАМГ, нг/мл	7,5±1,4	8,1±2,2	7,4±1,5	7,9±1,6	7,2±1,8
ФРП, пкг/мл	79±17*	81±14*	80±15*	76±16*	120±21
ПЩФ, ЕД/л	46±5	49±6	44±7	50±8	41±6
ФН, мкг/мл	347±15*	343±14*	339±18*	336±17*	295±13
РАРР-А, мг/л	6,9±1,8*	8,8±1,9*	9,2±2,1*	7,5±1,6*	15,7±2,5
ИСЛК	2,6±0,4*	2,5±0,3*	2,4±0,2*	2,5±0,3*	1,9±0,2
ИА	1,3±0,09*	1,2±0,08*	1,3±0,07*	1,2±0,06*	0,9±0,06
Концентрация CO ₂ , %	5,4±0,04*	5,5±0,03*	5,6±0,04*	5,5±0,03*	6,7±0,02
Mg ⁺⁺ , ммоль/л	0,78±0,06*	0,79±0,05*	0,76±0,04*	0,79±0,06*	1,04±0,05
МААТ, %	28,9±1,8*	29,7±1,5*	27,8±1,6*	28,4±1,7*	24,2±1,6
Кол-во тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	209±8*	201±7*	211±8*	206±8*	238±12

Примечание. p* – разница достоверна по сравнению с группой контроля (p<0,05).

Частота реализации осложнений беременности и состояние новорожденных в группах сравнения, % (абс. число)

Осложнения	Группы			
	1-я (n=145)	2-я (n=118)	3-я (n=102)	4-я (n=70)
ПЭ:	3,4* (5)	22,9*,** (27)	27,5*,** (28)	51,4** (36)
умеренная	3,4* (5)	16,9*,** (20)	19,7*,** (20)	31,4** (22)
тяжелая	- (-)	6*,** (7)	7,8*,** (8)	20** (14)
ПН:	13,1* (19)	72*,** (85)	75,5*,** (77)	100 (70)
дисф.плаценты	9* (13)	40,7*,** (48)	33,3*,** (34)	14,3** (10)
ДПН	4,1* (6)	17,8*,** (21)	23,5*,** (24)	20** (14)
прогрессир. ДПН	-	13,5*,** (16)	16,7*,** (17)	57,1** (40)
критическая	-	-	2*,** (2)	8,6** (6)
ЗРП (степень):	4,1* (6)	27,1*,** (32)	35,3*,** (36)	57,1** (40)
1-я	3,4* (5)	18,6*,** (22)	23,5*,** (24)	21,4** (15)
2-я	0,7 (1)	8,5*,** (10)	11,8*,** (12)	31,4* (22)
3-я		-	-	4,3** (3)
ХГП	2,8* (4)	11,9*,** (14)	13,7*,** (14)	42,9** (30)
Преждевременные роды	2,0* (3)	7,6*,** (9)	9,8*,** (10)	14,3** (10)
ПОНРП	-	-	-	5,7** (4)
Плодово-плацентарный показатель	5,9±0,6*	5,5±0,5*	5,3±0,5*	4,8±0,4**
Массо-ростовой показатель	64,3±3,3*	60,2±3,8*	59,2±3,2*,**	55,7±3,4**
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	0,7 (1)	2,5*,** (3)	2,9*,** (3)	10** (7)
Нарушение адаптации	19,3* (28)	50,8*,** (60)	52,9*,** (54)	88,6** (62)
Перевод детей на 2-й этап лечения	-	5,9*,** (7)	9,8*,** (10)	22,9** (16)
Реализация больших акушерских синдромов (всего)	9,7* (14)	61,9*,** (73)	79,4** (81)	85,7** (60)
тяжелых форм	3,4* (5)	24,6*,** (29)	32,4*,** (33)	85,7** (60)

Примечания. * – различия достоверны по сравнению с группой 4 (p<0,05); ** – различия достоверны по сравнению с группой 1 (p<0,05).

кой группе встречалась реже в 4,3 раза по сравнению с группой 2 и в 4,9 раза по сравнению с группой 3. Частота гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных группы 1 была достоверно ниже, чем в группах 2–4 (0,7 против 2,5; 2,9 и 10%). Нарушение адаптации у новорожденных от матерей, получавших во время беременности дидрогестерон и высокоочищенный диосмин 600 мг, имело место реже в 2,6 раза, 2,7 раза и в 4,6 раза по сравнению с новорожденными групп 2–4. Перевод на второй этап лечения не потребовался ни одному ребенку группы 1, соответственно в группах 2–4 – 5,9; 9,8 и 22,9%. В целом реализация больших акушерских синдромов (ПЭ, ПН с ЗРП и/или ХГП, ПОНРП, преждевременные роды) в группе 1 составила 9,7%, в том числе тяжелые формы – 3,4%; в группе 2 – 61,9% (тяжелые формы 24,6%); в группе 3 – 79,4% (32,4%); в группе 4 – 85,7% (все наблюдения по клинико-лабораторным данным соответствовали тяжелому течению).

Проанализировав полученные результаты мониторинга лабораторных показателей в группе женщин 4 ($n=70$), отказавшихся от каких-либо профилактических мероприятий, нужно отметить, что маркеры эндотелиальной дисфункции, такие, как общий IgE, МААТ, ЦЭК, показали единый тренд в течении гестации как у женщин с ПН, так и у женщин при сочетании ПН с другими осложнениями беременности (ПЭ, преждевременные роды, ПОНРП).

Относительно группы контроля, у женщин группы 4 средние значения содержания общего IgE, ЦЭК и МААТ к началу 3-го триместра выросли в 1,5, 2,6 и 1,3 раза; при этом у женщин с ПН – в 1,2, 1,6 и 1,2 раза; у женщин с сочетанием больших акушерских синдромов изменения данных маркеров более выражены и выросли в 1,7; 3 и 1,5 раза. Для оценки гемостаза был выбран ФН, содержание которого при физиологической беременности равномерно увеличивалось. У женщин группы 4 с ПН уровень ФН увеличился на 17%, а у женщин с сочетанием ПН с другими осложнениями беременности данное повышение было более выраженным и составляло от 28% (преждевременные роды) до 72% (ПЭ, ПОНРП). Эти данные подтверждают значимость эндотелиально-гемостазиологической дисфункции и сосудисто-тромбоцитарного звена в формировании синдрома патологической беременности. У женщин с тяжелыми формами ПЭ, ПН при ПОНРП изменения более выражены уже в 1–2-м триместрах.

Изучение в данной группе индуцированного трофобластом апоптоза иммунных клеток и воспалительного ответа, выражающихся в изменении содержания в крови ЛСД95+ и ФНО- α , показало, что при сочетании ПН с ПЭ при развитии на фоне ПН ПОНРП и преждевременных родов происходит более выраженная активация защитных свойств плаценты от иммунопатологических реакций, чем при формировании изолированной ПН: во 2-м триместре – в 1,2 и 1,6 раза; в 3-м триместре – в 1,3 и 2,3 раза соответственно показателям. Однонаправленность изменений маркеров запрограммированной клеточной гибели и системной воспалительной реакции подтверждает единство нарушений в ФПК как при ПН, так и при формировании на ее фоне ПЭ, ПОНРП, преждевременных родов.

Концентрация ПАМГ, характеризующего децидуализацию стромальных клеток, во 2-м и 3-м триместрах меняется однонаправленно как при ПН, так и при сочетании с ПЭ и другими осложнениями. При ПН уровень ПАМГ превышает значения контрольной группы во 2-м триместре в 3,6 раза, в 3-м – в 5,6 раза. У беременных с сочетанной патологией увеличение значений относительно группы контроля более выражено – в 5,2 и 9,4 раза во 2-м и 3-м триместрах соответственно.

Содержание у женщин группы 4 ФРП, характеризующего плацентарный ангиогенез, достоверно снижено как при ПН с ЗРП и/или ХГП, так и при ее сочетании с другими ос-

ложениями гестации относительно среднего показателя по группе женщин с физиологической беременностью уже в 1-м триместре. В 1–3-м триместрах концентрация ФРП у женщин с ПН ниже в 1,3, 1,5 и 1,7 раза, а у женщин при развитии ПЭ – в 1,9, 2,2 и 2,5 раза, при преждевременных родах – в 1,7, 1,9 и в 2,1 раза соответственно.

Изменение содержания ПЩФ в сыворотке крови у беременных с ПН, а также при сочетании акушерской патологии заключается в увеличении концентрации во 2-м триместре в 1,7 и 1,8 раза относительно группы контроля; в 3-м триместре происходит ее снижение в 1,2 и 1,7 раза соответственно. Данное волнообразное изменение содержания ПЩФ может быть объяснено тем, что повышение ПЩФ во 2-м триместре является результатом адаптационной гиперферментемии, наблюдающейся при начальных нарушениях в ФПК, а последующее снижение уровня фермента в более поздние сроки гестации свидетельствует об истощении биосинтетических процессов в плаценте.

Концентрация плацентарного белка РАРР-А, рассматриваемого в настоящее время как маркер модуляции иммунного ответа и ПЭ (прогностическая точность – 64,4% (ВОЗ, 2012)), была снижена в динамике гестации, причем уже с ранних сроков ($p<0,05$) как у женщин с ПН, так и у женщин с ПЭ, ПОНРП, преждевременными родами на фоне ПН относительно группы контроля. При сочетанной акушерской патологии у женщин группы 4 снижение содержания РАРР-А относительно группы контроля было более существенным. Отсутствие достоверных значений параметра в 3-м триместре свидетельствует о том, что он более информативен в 1-й половине беременности в качестве предиктора осложненного течения гестации.

Анализ динамики общего реактивного потенциала организма (лейкоцитарные индексы – ИСЛК, ИА) у женщин высокого риска без профилактического лечения показал одностороннюю направленность изменений при ПН и при сочетанной акушерской патологии относительно группы контроля. Следует отметить, что отклонения показателей у женщин при сочетании ПЭ и ПН в сравнении с женщинами с физиологической гестацией были наиболее выражены.

Результаты исследования в динамике беременности содержания эндогенного углекислого газа, нормализующего маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровотоки, и магния, рассматриваемого в качестве эссенциального микроэлемента, регулирующего более 300 ферментативных реакций и участвующего в клеточном энергообмене, в крови беременных группы 4 показали, что у женщин с ПН, а еще более заметно – у женщин с ПН в сочетании с другой акушерской патологией с ранних сроков отмечено нарастание дефицита концентрации углекислого газа ($p<0,05$) и магния ($p<0,05$). Данные сведения позволяют судить о вероятной причине возникновения как ПН, так и ПЭ, ПОНРП, преждевременных родов у определенного контингента беременных женщин, что делает возможным проведение единых персонализированных превентивных мероприятий уже с ранних сроков гестации как в отношении ПН, так и других осложненных гестаций.

Внутригрупповой анализ результатов лабораторного тестирования беременных группы 4 выявил более ранние и более выраженные изменения при ранней ПЭ (14 наблюдений), ПОНРП (4 наблюдения) и при ранних преждевременных родах (6 наблюдений). При поздней ПЭ (22 наблюдения) и поздних преждевременных родах (4 наблюдения) эти изменения были менее выражены, приближаясь к значениям по беременным с ПН, проявлялись к 3-му триместру. Сделано заключение, что реализация ранней, более тяжелой патологии (ранние ПЭ и преждевременные роды, ПОНРП) тесно патогенетически связана со структурно-функциональными

Таблица 3

Результаты лабораторного тестирования женщин групп сравнения в сроке 28-34 нед беременности (M±σ)

Лабораторные показатели	Группы				
	1-я (n=145)	2-я (n=118)	3-я (n=102)	4-я (n=70)	контрольная (n=30)
IgE, нг/мл	321±21**	332±26**	364±19***	486±28*	315±23
ЦЭК, ×10 ⁶ кл/л	2,3±0,2**	2,4±0,2**	2,9±0,3***	5,7±0,2*	2,2±0,2
Л CD95+, %	24,1±2,6**	28,5±2,5***	31,3±3,5**	59,7±4,8*	21±2,3
ФНО-α, пкг/мл	78±11**	82±13**	102±14***	337±29*	70±9
ПАМГ, нг/мл	25,2±3,8**	26,4±4,2**	39,5±5,1***	177±18*	23,9±3,9
ФРП, пкг/мл	387±19**	349±21**	285±27***	178±20*	361±19
ПЩФ, Ед/л	132±10**	157±16***	164±15***	90±7*	123±11
ФН, мкг/мл	355±12**	361±13**	368±16**	521±17*	363±15
PAPP-A, мг/л	41,2±6,8	37,9±7,4	43,4±6,9	37,6±7,3	44,8±5,2
ИСЛК	1,8±0,2**	1,9±0,3**	1,9±0,3**	2,9±0,3*	1,8±0,2
ИА	0,7±0,04**	0,8±0,08**	0,8±0,06**	1,4±0,09*	0,7±0,05
Концентрация CO ₂ , %	5,1±0,06*	5,2±0,06*	5,2±0,05*	5,0±0,05*	6,1±0,03
Mg ⁺⁺ , ммоль/л	0,72±0,05***	0,69±0,06**	0,82±0,04**	0,61±0,03*	0,87±0,06
МААТ, %	43,9±1,7**	40,5±1,6**	45,6±1,8**	56,1±1,9*	44,1±1,9
Кол-во тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	259±16**	265±21**	247±19**	182±8*	255±14

Примечания. * – разница достоверна по сравнению с группой контроля (p<0,05); ** – разница достоверна по сравнению с группой беременных 4 (p<0,05).

ми нарушениями в ФПК с ранних сроков гестации, в то время как поздняя манифестация акушерской патологии (поздние ПЭ и преждевременные роды) больше связана с альтерацией ФПК на последующих этапах беременности, обострением экстрагенитальной патологии, синергическим действием других акушерских осложнений.

Динамическое лабораторное тестирование беременных 1–3-й групп сравнения, получавших превентивное лечение, показало общую направленность в течении гестации независимо от используемых профилактических агентов (табл. 3). Однако при применении для профилактики дидрогестерона и высокоочищенного диосмина 600 мг (1-я группа), а также низких доз ацетилсалициловой кислоты (2-я группа) маркеры гестационной дезадаптации к 3-му триместру достоверно не отличаются от данных контрольной группы. При применении препарата магния (3-я группа) различия с группой 4 также имеют место по большинству показателей, при этом значительная часть маркеров отличается от результатов обследования группы 1, сохраняя более негативные уровни. Исключение составляет содержание магния, которое достоверно (p<0,05) превышает данные по группам 1 и 2 и доказывает возможности эффективной коррекции магнидефицитных состояний во время беременности у женщин группы высокого риска. Следует отметить, что при применении низких доз ацетилсалициловой кислоты более оптимистичны результаты лабораторного обследования по тромбоцитарному звену, что ожидаемо, исходя из эффектов фармакодинамического действия препарата. В целом, более положительные

результаты обследования отмечены в группе 1, где средние значения подавляющей части маркеров, характеризующих состояние ФПК и системные изменения в организме, к 3-му триместру практически не отличались от контроля. Данное обстоятельство объясняет более результативные клинические исходы профилактического применения с ранних сроков гестации прогестагена дидрогестерона и во второй половине беременности ангиопротектора высокоочищенного диосмина 600 мг.

Анализ обзорно-гистологического и гистостереометрического исследования плацент подтвердил более благоприятные исходы при проведении превентивной терапии дидрогестероном и высокоочищенным диосмином 600 мг. В группах 1–3 компенсаторные реакции в плацентах были выражены сильнее, чем в группе 4: 75,4±4,4, 52,1±6,2, 43,4±5,3 и 20,8±5,8% соответственно. Более позитивные реакции в плацентах группы 1 подтвердил показатель сосудистого индекса в терминальных ворсинках: 0,43±0,016 против 0,38±0,019 во 2-й группе, 0,34±0,015 – в 3-й группе, 0,25±0,017 – в 4-й.

Основными показателями результативности метода профилактики является наличие или отсутствие реализации во время гестации больших акушерских синдромов (ПЭ, ПН с ЗРП и/или ХГП, ПОНРП, преждевременные роды). Оценка эффективности результатов превентивной терапии синдрома патологической беременности в сравниваемых группах представлена в табл. 4.

Применение методологических стандартов доказательной медицины показало высокую профилактическую эф-

Таблица 4

Эффективность методов профилактики осложненного течения беременности в группах сравнения

Сравниваемые группы	Стандарты доказательной медицины						
	ЧИЛ, %	ЧИК, %	ОР	СОР (95% ДИ)	САР (95% ДИ)	ЧБНЛ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
1 и 4	90,3	14,3	6,3	530 (426-609)	76 (62-89)	1,4 (1,1-1,7)	5,3 (4,75,8)
2 и 4	37,3	14,3	2,6	160 (118-196)	23 (16-29)	4,3 (3,8-4,9)	2,2 (1,8-2,6)
3 и 4	20,6	14,3	1,4	40 (28-534)	6,3 (5,2-7,3)	15,9 (14,1-17,3)	1,5 (1,1-1,9)

фективность разработанного метода, основанного на применении при высоком риске структурно-функциональных нарушений становления эмбрио/ФПК с ранних сроков прогестагена дидрогестерона с последующим назначением ангиопротектора высокоочищенного диосмина 600 мг, что отразилось в объективных количественных показателях: ЧБНЛ 1,4 (95% ДИ 1,1–1,7); ОШ 5,3 (95% ДИ 4,7–5,8). Полученное значение стандарта ЧБНЛ, равное 1,4, свидетельствует о том, что для предотвращения неблагоприятного гестационного и перинатального исхода у 2 беременных группы высокого риска необходимо данный метод превентивного лечения назначить 3 беременным группы высокого риска (при применении низких доз ацетилсалициловой кислоты для получения профилактического эффекта у 1 беременной группы высокого риска необходимо назначить превентивное лечение минимум 4 женщинам (ЧБНЛ 4,3), а при назначении препарата магния – 16 беременным (ЧБНЛ 15,9)). Полученное значение стандарта ОШ свидетельствует, что при назначении разработанного метода вероятность неблагоприятного исхода беременности снижается в 5,3 раза, в то время как при назначении низких доз ацетилсалициловой кислоты – в 2,2 раза, а препарата магния – лишь в 1,5 раза (табл. 4).

Стандарты доказательной медицины подтвердили эффективность всех апробированных методов профилактики осложненного течения беременности в группах высокого риска по нарушению формирования ФПК и позволили распределить их в порядке от более эффективных к менее: на первом месте при учете персонализированного и предикторного назначения оказался метод с последовательным назначением дидрогестерона и высокоочищенного диосмина 600 мг (Флебодиа 600); на втором – применение низких доз ацетилсалициловой кислоты; на третьем – использование препарата магния.

Исследование показало, что динамическая количественная объективизация ведущих механизмов развития нарушений в ФПК при ПН и ее сочетаниях с ПЭ, ПОНРП, преждевременными родами позволяет за 6–8 нед до клинической манифестации данных осложнений выявлять их предикторы (РАРР-А, МААТ, ИСЛК, ИА, ФН, ЦЭК, Л CD95+, ФРП, концентрация CO₂, Mg⁺⁺), что обосновывает назначение превентивных мероприятий и, следовательно, предиктивный и превентивный подход к ведению беременных группы высокого риска. С учетом анамнеза, экстрагенитальной патологии, течения предыдущих и настоящей беременности, данных лабораторного тестирования становится возможным выбор персонализированного профилактического агента. Так, у женщин с нарушением сосудисто-тромбоцитарного звена с ранних сроков беременности для профилактики синдрома патологической беременности можно применять низкие дозы ацетилсалициловой кислоты; у женщин с исходным магнидефицитным состоянием – препараты магния; при наличии у женщин факторов, предрасполагающих к снижению чувствительности дыхательного центра к углекислому газу, или сниженной концентрации в крови углекислого газа – регулируемые дыхательные тренировки (карбогенопрофилактика); у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе и/или «компрометирующим» отцовским фактором, при наличии сосудистой патологии, хронических воспалительных заболеваний органов малого таза методом выбора может быть применение с ранних сроков гестации прогестагена дидрогестерона с последующим назначением ангиопротектора высокоочищенного диосмина 600 мг [5, 9].

Следовательно, сравнительный анализ клинических исходов показал более благоприятные у женщин группы 1, которым профилактические мероприятия проводились по разработанному методу. Преимуществом метода является то, что все используемые для профилактики синдрома патоло-

гической беременности у беременных группы высокого риска лекарственные средства отвечают требованиям перинатальной фармакологии. Препараты дидрогестерона и ангиопротектор высокоочищенный диосмин хорошо переносятся беременными женщинами, так как имеют натуральное происхождение. Ни у одной из беременных женщин при приеме данных препаратов не было отмечено аллергических и побочных реакций. Медико-экономический эффект предлагаемого способа профилактики синдрома патологической беременности составил 636 725,9 рублей в расчете на 100 пациенток. Способ безопасен для здоровья беременной и новорожденного, широко доступен для современных учреждений родовспоможения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных по состоянию общего реактивного потенциала организма, а также по содержанию маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, апоптоза, воспалительного ответа, энергообмена в плаценте, децидуализации, клеточной пролиферации, модуляции иммунного ответа в крови у женщин группы высокого риска по развитию тяжелых форм ПН показал однонаправленность изменений как при развитии ПН, так и при реализации ПЭ, ПОНРП, преждевременных родов, что свидетельствует в пользу патогенетической связи нарушения формирования эмбрио/ФПК с указанными осложнениями.

Сроки реализации и степень тяжести больших акушерских синдромов обусловлены началом и степенью дезадаптации эндотелиально-гемостазиологической системы и сосудисто-тромбоцитарного звена, активацией иммунопатологических реакций в плаценте, активацией индуцированной трофобластом запрограммированной клеточной гибели лимфоцитов, изменениями регуляции клеточной трансформации, децидуализации и энергообмена в плаценте, появлением и выраженностью системного воспалительного ответа: при характерных изменениях в ранней плаценте в виде эмбриоплацентарной дисфункции в последующем реализуется ранняя ПЭ, ранние преждевременные роды, ПОНРП; при изменениях на более поздних этапах функционирования ФПК формируется поздняя ПЭ, менее тяжелые формы ЗРП и/или ХГП, поздние преждевременные роды.

В группе высокого риска по декомпенсации эмбрио/ФПК большие акушерские синдромы реализуются: ПЭ – в 51,4%, в том числе тяжелые формы (ранняя ПЭ) – в 20%, ПН с ЗРП и/или ХГП – в 85,7%, ПОНРП – в 5,7%, преждевременные роды – в 14,3%, в целом синдром патологической беременности реализуется в 85,7% наблюдений. В 100% наблюдений реализация тяжелой акушерской патологии имеет место на фоне ПН различной степени тяжести, что свидетельствует в пользу патогенетической связи нарушения формирования ФПК и развития других осложнений беременности.

При использовании в качестве профилактического агента прогестагена дидрогестерона и ангиопротектора высокоочищенного диосмина 600 мг, низких доз ацетилсалициловой кислоты, препарата магния клинические результаты, объективизированные методологическими стандартами доказательной медицины, показали достоверное снижение неблагоприятных гестационных и перинатальных исходов, особенно тяжелых форм ПЭ, ПН, ПОНРП, что объясняется патогенетической направленностью превентивного лечения в группах высокого риска. Исследование показало перспективность целенаправленного выбора метода профилактики в зависимости от индивидуальных особенностей беременных женщин, так как персонализированное профилактическое лечение позволяет снизить фармакологическую нагрузку на мать и плод, а также уменьшить материальные затраты.

Перспективным направлением профилактики патологического течения беременности в группе высокого риска по эмбрио(фето)плацентарной недостаточности является последовательное с ранних сроков гестации назначение прогестатена гидрогестерона и ангиопротектора высокоочищенного диосмина 600 мг по разработанному методу, показавшему наибольшую эффективность, заключающуюся в снижении ПЭ на 93%, ПН с ЗРП и/или ХГП на 95%, преждевременных родов на 86% при отсутствии ПОНРП, тяжелых форм ПЭ и ПН

Methodology of preventing major obstetrical syndromes

Yu. V. Tezиков, I. S. Lipatov, N. A. Frolova, O. A. Kutuzova, A. V. Prikhod'ko

The objective. Development of a method for prevention of pathological pregnancy syndrome from the positions of single genesis determined by morphofunctional disorders in the fetoplacental system, with assessment of the effectiveness by methodological standards of evidence-based medicine.

Patients and methods. A prospective study was conducted among 435 women with a high risk for decompensation of placental insufficiency. Depending on the method of prevention of gestational complications, 4 groups were formed: group 1 comprised 145 pregnant women, who received hydrogesterone from the 6th to 20th wk of gestation, and from the 21st week – the angio-protector diosmin; group 2 – 118 women, who received a course of preventive treatment with low doses of acetylsalicylic acid; group 3 – 102 women, who received a preventive course of monotherapy with a magnesium preparation; group 4 – 70 pregnant women, who refused prophylaxis. The control group consisted of 30 healthy pregnant women. The dynamic examination included detection of markers of endothelial-haemostasiological dysfunction, vascular-thrombotic link, apoptosis, inflammatory response, decidualization, angiogenesis, placental energy supply, modulation of the immune response, general reactive potential of the body, concentrations of magnesium and carbonic acid, also placental histology and stereometry was performed. For objectification of the

и оптимистичных стандартах доказательной медицины: ЧБНЛ 1,4 (95% ДИ 1,1–1,7); ОШ 5,3 (95% ДИ 4,7–5,8). Клиническую эффективность превентивного лечения путем курсового назначения гидрогестерона и высокоочищенного диосмина в дозе 600 мг можно объяснить нормализующим действием данного профилактического метода на иммунный и биохимический гомеостаз, процессы апоптоза и ангиогенеза, активацию эндотелиально-гемостазиологической системы, компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте.

effectiveness of the developed method we used standards of evidence-based medicine.

Results. The method of prevention of major obstetric syndromes by consecutive administration of the progestagen hydrogesterone from early terms of gestation with subsequent, in the 2nd half of gestation, substitution with the angio-protector diosmin has shown its high efficacy (NNT 1,4 (95% CI 1,1–1,7); OR 5,3 (95% CI 4,7–5,8), manifested by a decrease of preeclampsia by 93%, PI with IUGR and/or chronic fetal hypoxia – by 95%, preterm labour – by 86%, and by the absence of placental abruption, of severe forms of PE and PI. A higher clinical effectiveness of the proposed method of preventing pathological pregnancy syndrome, as compared with the use of low doses of acetylsalicylic acid and magnesium preparation can be explained by a marked normalizing effect of hydrogesterone and diosmin on immune and biochemical homeostasis, processes of apoptosis and angiogenesis, activation of endothelial-haemostasiological system, compensatory-adaptive responses in the placenta.

Conclusion. The method of choice for prevention of pathological pregnancy syndrome in a high risk for decompensation of the embryo(feto)placental system is the use of the progestagen hydrogesterone and the angio-protector diosmin according to the developed method. The study has shown the potential of a targeted choice of a preventive method depending on individual specificities of pregnant women.

Key words: angiogenesis, apoptosis, acetylsalicylic acid, hydrogesterone, diosmin, magnesium preparation, prevention of major obstetrical syndromes, endothelial dysfunction.

Сведения об авторах

Тезиков Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Самарского государственного медицинского университета, 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, 159; тел.: (846) 958-24-18

Липатов Игорь Станиславович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Самарского государственного медицинского университета, 443067, г. Самара, ул. Дыбенко, 165; тел.: (846) 262-30-75

Фролова Наталья Алексеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 Самарского государственного медицинского университета, 443067, г. Самара, ул. Дыбенко, 165; тел.: (846) 262-3075

Кутузова Ольга Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 Самарского государственного медицинского университета, 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, 159; тел.: (846) 958-24-18

Приходько Анастасия Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 Самарского государственного медицинского университета, 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, 159; тел.: (846) 958-24-18

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стрижаков АН, Липатов ИС, Тезиков ЮВ. Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика. Самара: ОФОРТ, 2014.
2. Кравченко ЮЛ, Липатов ИС, Данилова НН, Топорова ИБ, Тезиков ЮВ, Крылова ОЛ. Аспекты профилактики социальных и экологических факторов риска перинатальной смертности в условиях городской клинической больницы крупного промышленного города. Человек и Вселенная. 2006; 56(3):119–32.
3. Липатов ИС, Тезиков ЮВ, Быков АВ, Насихуллина РН, Ергунова ГА, Поталова ИА и др. Апоптоз и его роль в формировании фетоплацентарной недостаточности. Вестник Самарского государственного университета. 2006; 44(4-4):220–6.
4. Potapova IA, Purygin PP, Belousova ZP, Selezneva ES, Lipatov IS, Tezиков YV. Syntesis and biological activity of aliphatic and aromatic sulfonilic acid azolides. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2001; 35(11): 588–90.
5. Тезиков ЮВ, Липатов ИС. Результаты применения карбогенотерапии для профилактики плацентарной недостаточности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011; 11(5): 71–7.
6. Стрижаков АН, Липатов ИС, Тезиков ЮВ. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2012; 3:20–5.
7. Савельева ГМ, Панина ОБ, Курцер МА, Гнетецкая ВА, Бугеренко ЕЮ, Коновалова ОВ. Пренатальный период: физиология и патология. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010; 10(2):61–5.
8. Стрижаков АН, Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Шарыпова МА, Анпилогова ИВ, Азизов КУ и др. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13(3):5–12.
9. Сидорова ИС, Никитина НА. Превентивный подход к ведению беременных группы риска развития преэклампсии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 14(5): 44–9.
10. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. Am J Obstet Gynec. 2011; 204(3):193-201.
11. Липатов ИС. Клиническая оценка иммунных проявлений повреждения сосудистой стенки при физиологической и осложненной гестозом беременности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Самара, 1993.
12. Стрижаков АН, Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Агаркова ИА, Иванова ИВ.

Клиническое значение индуцированного трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011;10(6):26–31.

13. Липатов ИС, Тезиков ЮВ. Прогнозирование плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011;7(1):52–9.

14. Липатов ИС, Тезиков ЮВ, Есартя МА. Прогнозирование и коррекция нарушений лактационной функции с использованием видимого инфракрасного поляризованного света на этапе лактогенеза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 8(2): 30–6.

15. Липатов ИС. Патогенез, диагностика и профилактика сосудистых нарушений на раннем этапе формирования патологической беременности: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996.

16. Мельников ВА, Купаев ИА, Липатов ИС. Противососудистые антители у женщин с физиологической и

осложненной гестозом беременностью. Акушерство и гинекология. 1992;3-7:19–21.

17. Тезиков ЮВ. Патогенетическое обоснование прогнозирования, ранней диагностики и профилактики тяжелых форм плацентарной недостаточности: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Самара, 2013.

18. Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Мельников ВА, Салов ВВ, Минеева ЕЛ, Анпилогова ИВ и др. Прогностическая значимость методов диагностики плацентарной недостаточности и состояния плода. Уральский медицинский журнал. 2009;3:33–40.

19. Сухих ГТ, Красный АМ, Кан НЕ, Майорова ТД, Тютюнник ВЛ, Ховхаева ПА и др. Апоптоз и экспрессия ферментов антиоксидантной защиты в плаценте при преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2015; 3: 11–5.

20. Тезиков ЮВ, Липатов ИС. Предикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности. Медицинский альманах. 2011; 6:60–3.

21. Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Есартя МА, Салов ВВ. Становление лак-

тации у женщин с плацентарной недостаточностью и новые подходы к лечению гипогалактии. Уральский медицинский журнал. 2010;3:42–8.

22. Тезиков ЮВ, Мельников ВА, Липатов ИС. Новые подходы к ведению беременных женщин с плацентарной недостаточностью. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2010;2:64–7.

23. Стрижаков АН, Давыдов АИ, Игнатко ИВ, Белоцерковцева ЛД, Сичинава ЛГ, Тимохина ТФ. Высокотехнологичные методы исследования состояния матери и плода: обеспечение здоровья будущего поколения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012;11(4):6–12.

24. Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Санталова ГВ, Валева ГР, Дремлюга НМ, Козлова ИВ. Прикладные аспекты иммунологической толерантности в системе «мать–плод». Уральский медицинский журнал. 2009;64(10):121–8.

25. Raghupathy R, Al Mutawa E, Makhseed M, Al-Azemi M, Azizieh F. Redirection of cytokine production by lymphocytes from women with

pre-term delivery by dydrogesterone. Am J Reprod Immunol. 2007 Jul;58(1):31–8.

26. Тезиков ЮВ, Липатов ИС, Агаркова ИА. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности. Казанский медицинский журнал. 2011 ;XCII(3):372–6.

27. Липатов ИС, Купаев ИА, Бабкин СМ, Якимова НА. Способ диагностики сосудистых нарушений у беременных на раннем этапе развития патологического течения гестации: патент РФ на изобретение №2061960, приоритет от 01.03.1994. Бюл. Изобретения. 16:259.

28. Липатов ИС, Тезиков ЮВ, Санталова ГВ, Овчинникова МА. Профилактика рецидивов герпетической инфекции у беременных и внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014;14(4):63–8.

29. Котельников ГП, Шлигель АС. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012;210–22. (In Russian).

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 дб, профілактичний курс – 6 дб. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Управление биотопами женщины – новые подходы

С.И. Жук, А.А. Шляхтина

Национальная медицинская академия имени П.Л. Шупика, г. Киев

Цель исследования: изучение особенностей микробиоценоза влагалища и кишечника у беременных.

Материалы и методы. В исследование были включены 154 беременные. Оценку состояния микроценоза родовых путей у беременных выполняли в сроке 38 нед.

Результаты. Проведено микроскопическое и бактериологическое исследование фекальной и вагинальной микрофлоры. В результате проведенного микробиологического и бактериологического скрининга установлено, что у большей части обследованных беременных выявлены различные дисбиотические нарушения.

Заключение. Таким образом, учитывая наличие достоверной связи между осложненным течением беременности и дисбиотическими нарушениями во влагалище и кишечнике, необходимо более стандартизировано проводить микробиологическое и бактериологическое исследования вагинальной и кишечной микрофлоры. Это даст возможность своевременно и правильно назначать как лечение, так и профилактические мероприятия, которые предотвратят возможные осложнения и тем самым уменьшат перинатальную заболеваемость и смертность.

Ключевые слова: беременность, микробиоценоз, дисбактериоз влагалища, кишечника, бактериальный вагиноз.

На сегодня одним из ведущих мест в этиологии многих акушерских и перинатальных осложнений принадлежит микробиоценозу влагалища и кишечника у беременной. Структура вагинального микробиоценоза является своеобразным индикатором репродуктивного здоровья женщины [1]. Влагалище и ее микрофлора образуют сбалансированную экосистему, в которой доминирующими бактериями являются вагинальные лактобациллы. В этой экосистеме происходят динамические изменения, имеющие структуру и состав в зависимости от многих факторов [2]. Термин «нормоценоз» отражает типичное состояние нормального биотопа влагалища (преобладание лактобактерий, отсутствие грамотрицательной микрофлоры, спор, мицелия, псевдогрибов, лейкоцитов, наличие неизмененных эпителиальных клеток). «Промежуточный тип» биоценоза влагалища является пограничным типом, редко сопровождается субъективными симптомами и клиническими проявлениями (сниженное количество лактобактерий, наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек) [3]. Термин «дисбактериоз» определяет любое нарушение за пределами нормального диапазона для данного биотопа облигатной и/или факультативной микрофлоры. Вагинальный дисбактериоз является причиной, предшественником и часто также следствием вагинальных инфекций. По сути, любая вагинальная инфекция может рассматриваться как выраженный дисбактериоз. При этом существует доминирующий микроорганизм, кроме молочнокислых бактерий во влагалище, который изменяет защитные механизмы влагалища.

Согласно литературным данным, возникший во время беременности дисбаланс во влагалищном микробиоме связан с: – повышенным риском инфицирования после аборта [4], – ранним [5] и поздним выкидышем [6],

- гистологическим хориоамнионитом [7],
- внутриутробным инфицированием,
- послеродовым эндометритом [8],
- преждевременным разрывом околоплодных оболочек [9],
- преждевременными родами [10].

Взаимосвязь между бактериальным вагинозом и преждевременными родами, в частности, имеет глубокие последствия, поскольку дети, которые рождаются преждевременно, имеют более высокие показатели сердечно-сосудистых расстройств, респираторного дистресс-синдрома, нарушения нервной системы и трудности в обучении [11].

В последние годы появились публикации, указывающие на то, что состояние микрофлоры кишечника беременной в поздние сроки гестации может существенно влиять на процесс формирования биоценоза кишечника у новорожденных [12]. Также следует отметить, что нарушения биотопа кишечника служит фоном для развития дисбиоза влагалища, инфекционных заболеваний половых путей в 48–65% случаев [13]. По литературным данным, сочетание бактериального вагиноза и дисбактериоза кишечника приводит к повышению частоты послеродового эндометрита – в 2,6 раза, вероятность развития раневой инфекции – в 3–8 раз, сепсиса – в 4 раза [14]. Из этого следует, что точное знание состава и экологии микроорганизмов влагалища и кишечника здоровой женщины необходимо для оценки флоры каждой пациентки и при необходимости – уменьшения риска возможных осложнений.

Цель исследования: изучение особенностей микробиоценоза влагалища и кишечника у беременных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 154 беременные. Оценку состояния микроценоза родовых путей у беременных выполняли в сроке 38 нед. Изучение микробиоценоза влагалища включало комплексную оценку результатов бактериологической и микроскопической диагностики мазков влагалищного и кишечного отделяемого. Бактериологическое исследование фекалий беременных и оценку степени нарушения микрофлоры толстого кишечника проводили в соответствии с отраслевым стандартом.

Критериями исключения пациентов были системное и местное использование антибактериальных препаратов в течение последних 2 нед, а также трихомониаз, сифилис, гонорея, хламидиоз, ВИЧ-инфекция.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе возрастной структуры беременных было установлено, что самый высокий уровень инфицирования наблюдался среди женщин в возрасте от 20 до 30 лет – 61,0%, в возрасте 31–40 лет – 27,0% и более 40 лет – 6,5,0%, а также наблюдалась самая низкая частота инфекции среди беременных в возрасте от 18 до 20 лет – 5,5%, как показано на рис. 1.

В структуре гинекологического анамнеза обследованных женщин было отмечено преимущественно воспалительные

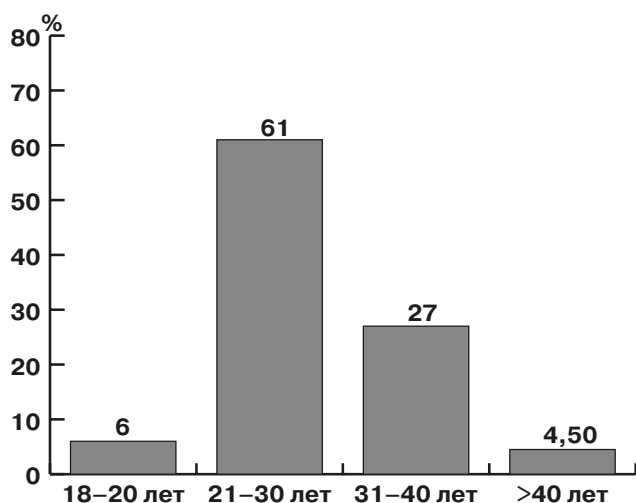


Рис. 1. Распределение женщин по возрасту и частоте инфицирования

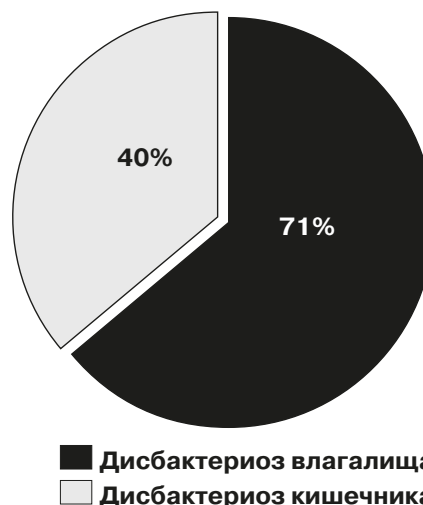


Рис. 2. Результаты микробиологического исследования влагалища и кишечника у беременных

заболевания генитального тракта, такие, как цервицит – 5%, воспалительные заболевания матки и придатков – 8%, эндометрит – 2%, эрозия шейки матки – 22%.

В результате проведенного микробиологического скрининга у 73,4% пациенток наблюдались отклонения от нормального состава микрофлоры влагалища, а у 40 % диагностированы изменения кишечного микробиоценоза. При этом дисбактериоз кишечника выявили у 40% женщин одновременно с нарушением вагинальной микрофлоры (рис. 2).

На основании комплексной оценки результатов бактериологического скрининга из 154 беременных состояние нормоценоза наблюдалось у 36 (23,38)%, промежуточный тип – у 21 (13,64)%, бактериальный вагиноз – у 29 (18,83%), кандидозный кольпит – у 58 (37,66%), неспецифический цервицит – у 10 (6,49%) (рис. 3).

Согласно данным рис. 4, у обследуемых женщин чаще выявляли грибы рода *Candida* – 27,7%, затем следуют *E. Coli* – 14,29%, *Staphylococcus epidermalis* – 12,34%, *Klebsiella pneumoniae* – 7,14%. На самом низком уровне значения *Proteus species* – 0,65%, показатель *Streptococcus* составляет 1,95%.

При изучении микрофлоры кишечника беременных у 40% обследуемых женщин установлено нарушение кишечного микробиоценоза, которое выражалось в снижении количе-

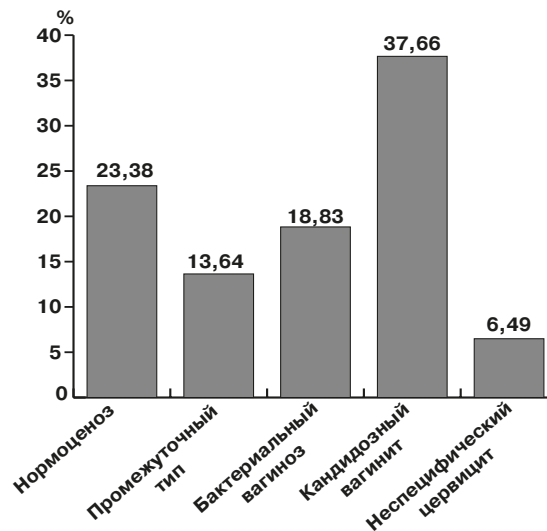


Рис. 3. Результаты микробиологического исследования выделений из влагалища беременных

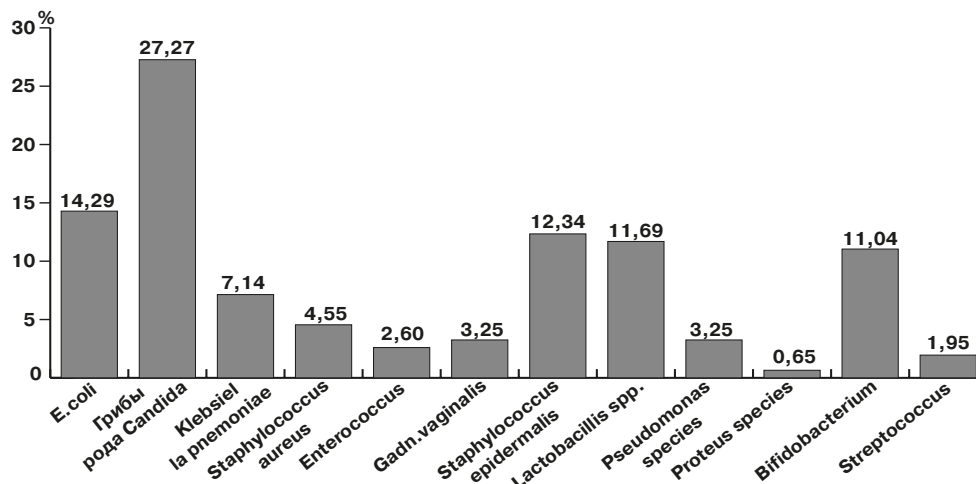


Рис. 4. Распределение частоты встречаемости организмов, выделенных из влагалищного содержимого обследованных женщин

ства уровня лакто- и бифидобактерий при высокой концентрации условно-патогенной флоры. Так, у 21,3% беременных диагностирован дисбактериоз кишечника I степени, у 14,5% – II степени, у 4,2% – III степени.

ВЫВОДЫ

Таким образом, учитывая наличие достоверной связи между осложненным течением беременности и дисбиоти-

ческими нарушениями во влагалище и кишечнике, необходимо более стандартизировано проводить микробиологическое и бактериологическое исследования вагинальной и кишечной микрофлоры. Это даст возможность своевременно и правильно назначать как лечение, так и профилактические мероприятия, которые предотвратят возможные осложнения и тем самым уменьшат перинатальную заболеваемость и смертность.

Управління біотопами жінки – нові підходи С.І. Жук, А.О. Шляхтіна

Мета дослідження: вивчення особливостей мікробіоценозу піхви і кишечника у вагітних.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 154 вагітні. Оцінювання стану мікробіоценозу родових шляхів у вагітних виконували у терміні 38 тиж.

Результати. Проведено мікроскопічне і бактеріологічне дослідження фекальної і вагінальної мікрофлори. У результаті проведеного мікробіологічного і бактеріологічного скринінгу встановлено, що у більшості частини обстежених вагітних виявлено різні дисбіотичні порушення.

Заключення. Отже, з огляду на наявність достовірного зв'язку між ускладненим перебігом вагітності та дисбіотичними порушеннями у піхві і кишечнику необхідно більш стандартизовано проводити мікробіологічне та бактеріологічне дослідження вагінальної і кишкової мікрофлори. Це дасть можливість своєчасно і правильно призначати як лікування, так і профілактичні заходи, які допоможуть запобігти можливим ускладненням і тим самим зменшать перинатальну захворюваність і смертність.

Ключові слова: вагітність, мікробіоценоз, дисбактеріоз піхви, кишечника, бактеріальний вагіноз.

Managing biotopes of women – new approaches S.I. Zhuk, A.A. Shluakhtina

The objective: the study of the microbiocenosis of the vagina and intestines in pregnant women.

Materials and methods. The study included 154 pregnant women. Evaluation of the state of microocenosis of the birth canal in pregnant women was performed in the period of 38 weeks.

Results. A microscopic and bacteriological study of fecal and vaginal microflora was performed to assess the degree of disturbance of vaginal and intestinal microbiocenosis in 154 pregnant women at a gestational age of 38 weeks. As a result of microbiological and bacteriological screening, it was found that the majority of the examined pregnant women had various dysbiotic disorders.

Conclusion. Consequently, given the presence of a reliable connection between the complicated pregnancy and dysbiotic disorders in the vagina and intestine, it is necessary to more standardize microbiological and bacteriological examination of the vaginal and intestinal microflora. This will enable the timely and correct appointment of both treatment and preventive measures that will help prevent possible complications and thereby reduce perinatal morbidity and mortality.

Key words: pregnancy, microbiocenosis, dysbacteriosis of the vagina, intestines, bacterial vaginosis.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л.Шурика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: zhuksvitlana@ukr.net

Шляхтіна Анастасія Александрівна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л.Шурика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45. E-mail: a.shluakhtina@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Жук С.И., Ус И.В., Шляхтіна А.А. Пероральные пробиотики – залог успешной беременности //Здоровье женщины. – 2016. – № 10 (116). – С. 55–56.
2. Kovachev S. Defence factors of vaginal lactobacilli. Critical Reviews in Microbiology. – 2018. – № 44 (1). – С. 31–39.
3. Стрижаков А.Н., Буданов П.В. Состояние микроценоза влагалища и способы коррекции его нарушений во время беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 5.
4. Larsson P.G. et al. Treatment with 2% clindamycin vaginal cream prior to first trimester surgical abortion to reduce signs of postoperative infection: a prospective, double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 79. 390–396 (2000).
5. Donders G.G. et al. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. Am. J. Obstet. Gynecol. 183, 431–437 (2000).
6. Hay P.E., Lamont R.F., Taylor-robinson D., Morgan D.J. & Ison C. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. Br. Med. J. 308, 295–298 (1994).
7. Gibbs R.S. Chorioamnionitis and bacterial vaginosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 169, 460–462 (1993).
8. Jacobsson B., Pernevi P., Chidekel L. & Platz-Christensen J.-J. Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 81, 1006–1010 (2002).
9. Parry S. & Strauss J.F. Premature rupture of the fetal membranes. N. Engl. J. Med. 338, 663–670 (1998).
10. Leitch H. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta-analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 189, 139–147 (2003).
11. Aline C. Freitas, Bonnie Chaban, Alan Bocking et al. The vaginal microbiome of pregnant women is less rich and diverse, with lower prevalence of Mollicutes, compared to non-pregnant women / Scientific Reportsv olume 7, Article number: 9212 (2017).
12. Сейтханова Б.Т., Шапамбаев Н.З., Олжаева Р.Р., Калменова П.Е. Микробиоценоз влагалища и беременных женщин //Наука и здравоохранение. – 2014. – № 1. – С. 70–71.
13. Буданов П.В., Стрижаков А.Н. Методы профилактики, лечения и подготовки женщин с нарушениями микроценоза влагалища к родоразрешению и гинекологическим операциям // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 39–42.
14. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Соловьева А.В. Санация перед родами и гинекологическими операциями: нужна? Не нужна? Вредна? Диагностика и коррекция нарушений влагалища биоценоза в программах подготовки к родоразрешению и гинекологическим операциям //Клиническая лекция. – М.: Медиабюро StatusPraesens, 2011. – С. 9–11.

Статья поступила в редакцию 27.06.2018

Оцінка стану біоценозу піхви у пацієнток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки в умовах інфікування вірусом папіломи людини

Ю.Ю. Мазур¹, В.І. Пирогова¹, Н.М. Кузь²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²КЗ ЛОР «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення»

Ектопія циліндричного епітелію – один із найпоширеніших доброякісних процесів у шийці матки, що характеризується доволі високою частотою рецидивування, та у випадку поєднання з порушеннями вагінальної мікробіоти на тлі папіломавірусного інфікування заслуговує прицільної уваги, зокрема у контексті збереження репродуктивного здоров'я та онкопrevenції.

Мета дослідження: вивчення особливостей мікробіоти піхви у пацієнток з рецидивною ектопією циліндричного епітелію шийки матки на тлі інфікування ВПЛ.

Матеріали та методи. У дослідження включено 98 жінок репродуктивного віку (від 18 до 46 років). Було сформовано три групи: контрольна група (n=30), у яку включено умовно здорових жінок: 1-а група (n=33) – пацієнтки з вперше діагностованою ектопією циліндричного епітелію; 2-а група (n=35) – пацієнтки з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки. Усім обстежуваним жінкам виконано бактеріоскопічне, цитологічне, мікробіологічне дослідження біоценозу піхви, а також визначення рівня рН вагінального вмісту.

Результати. У пацієнток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію рівень рН вагінального середовища виявився достовірно вищим порівняно із таким у жінок групи контролю (p<0,001) та пацієнток 1-ї групи (p<0,05). У близько 9% пацієнток обох дослідних груп було виявлено ознаки бактеріального вагінозу; у близько 70% пацієнток 2-ї групи виявлено ознаки легкого та середнього ступеня тяжкості аеробного вагініту, достовірно (p<0,05) частіше, ніж у пацієнток з уперше діагностованою ектопією циліндричного епітелію. Зафіксовано значний поліморфізм інфектів у пацієнток 2-ї групи – у 40,00±8,28% випадків визначали асоціації з 3 та більше мікроорганізмів одночасно, достовірно (p<0,001) частіше, ніж у пацієнток з уперше діагностованою ектопією циліндричного епітелію шийки матки.

Заключення. Використання експрес-системи A.F.GENITAL SYSTEM (Liofilchem®, Італія) має низку переваг для застосування у клінічній практиці: швидкість отримання результату, виявлення широкого спектра інфектів, можливість кількісного оцінювання *M. hominis* та *U. urealyticum* з подальшим визначенням чутливості до найчастіше застосовуваних антибактеріальних препаратів. Рецидивна ектопія циліндричного епітелію перебігає на тлі явищ кольпіту, вагініту, порушень мікробіоти піхви зі значним поліморфізмом мікроорганізмів та залуженням вагінального середовища, що ускладнює процеси епітелізації ектопії та може слугувати фактором, який зумовлює її повторний рецидив. Виявлені цитологічні особливості у даної когорти пацієнток свідчать про те, що тривало існуючі порушення вагінального біоценозу у поєднанні із запальними процесами піхви та шийки матки створюють сприятливі умови для реалізації диспластичних змін, спричинених ВПЛ. Під час визначення тактики лікування рецидивної ектопії шийки матки, зокре-

ма в умовах інфікування ВПЛ, необхідним є у першу чергу досягнення як цитологічної норми, так і нормалізації біоценозу піхви перед виконанням будь-яких інтервенцій, якщо у таких виникне потреба.

Ключові слова: рецидив ектопії циліндричного епітелію шийки матки, біоценоз піхви, вагініт, цервіцит, вірус папіломи людини.

Ектопія циліндричного епітелію шийки матки – часта знахідка під час рутинного гінекологічного огляду; її наявність залежно від контингенту обстежених діагностують у 17–80% жінок репродуктивного віку [1]. Неускладнена, безсимптомна ектопія шийки матки не вимагає жодних інтервенцій та підлягає динамічному спостереженню. Однак нерідко даний стан ускладнюється приєднанням інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), зокрема вірусу папіломи людини (ВПЛ), порушенням біоценозу піхви і, як наслідок, розвитком вагінітів та цервіцитів, що часто набувають хронічного перебігу.

Саме з ускладненим перебігом на тлі розвитку запальних процесів шийки матки та піхви дослідники пов'язують 35,7% усіх випадків рецидивів ектопії циліндричного епітелію, поширеність яких не має тенденції до зниження та становить до 40% [2]. Припускають, що рецидивна ектопія шийки матки асоціюється з порушеннями вагінальної мікробіоти на тлі хронічних в'ялоперебігаючих інфекцій уrogenітального тракту [3]. Даний аспект заслуговує на прицільну увагу, оскільки порушення біоценозу піхви, що супроводжується зниженням вмісту лакто- та біфідобактерій, відображає стан місцевої протимікробної резистентності і може бути сприятливим фактором для тривалої персистенції ІПСШ [4].

Особливої актуальності проблема порушень мікробіоти піхви у пацієнток з ектопією шийки матки набуває у світлі останніх досліджень: установленню, що наявність абнормальної вагінальної мікробіоти асоційована з інфікуванням ВПЛ, а також одним із факторів, що зумовлюють промоцію цервікальної дисплазії, а саме – особливості стану вагінальної мікробіотичної екосистеми [5, 6].

Мета дослідження: вивчення особливостей мікробіоти піхви у пацієнток з рецидивною ектопією циліндричного епітелію шийки матки на тлі інфікування ВПЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 98 жінок репродуктивного віку (від 18 до 46 років). Критерієм включення слугувала наявність вперше діагностованої або рецидивної ектопії циліндричного епітелію шийки матки (верифікованої кольпоскопічно і/або морфологічно), а також інфікування ВПЛ, підтверджене методом полімеразної ланцюгової реакції. Критеріями виключення були наявність фізіологічної, неускладненої ектопії шийки матки, вагітність або підозра на вагітність (аменорея ≥6 тиж), лактація.

Відповідно до мети дослідження первинну рандомізацію здійснювали залежно від наявності вперше діагностованої

Шкала R.P. Nugent et al. [7]

Бали	Морфотипи <i>Lactobacillus</i>	Морфотипи <i>Gardnerella</i> та <i>Bacteroides</i> spp.	Вигнуті грамваріабельні палички
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ або 2+
2	2+	2+	3+ або 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Таблиця 2

Шкала G. Donders et al. [9]

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

Примітки: * – I ступінь передбачає наявність численних плеоморфних лактобацил за відсутності інших бактерій;

IIa ступінь – лактобацили займають домінуюче положення, однак наявна інша змішана флора;

IIb ступінь – частка лактобацил різко знижена за рахунок зростання числа інших бактерій;

III ступінь – лактобацили визначаються у незначній кількості або відсутні, спостерігається надмірний ріст інших бактеріальних морфотипів.

або рецидиву ектопії циліндричного епітелію шийки матки. Було сформовано три групи:

- контрольна група (n=30), у яку шляхом направлено відбору включено умовно здорових жінок, що звернулись з метою чергового профілактичного огляду (середній вік – 25,27±1,35 року);

- 1-а група (n=33) – пацієнтки з вперше діагностованою ектопією шийки матки (середній вік – 26,45±0,64 року);

- 2-а група (n=35) – пацієнтки з рецидивом ектопії шийки матки (середній вік – 30,89±1,15 року).

Усім обстежуваним жінкам виконано бактеріоскопічне, цитологічне (з інтерпретацією результатів за Папаніколау та термінологічною системою Bethesda, 2001), мікробіологічне дослідження біоценозу піхви, а також визначення рівня рН вагінального вмісту.

рН-метрію вагінального середовища здійснювали за допомогою діагностичних тест-смужок CITOLAB pH (ООО «Фармаско»). За нормальні значення вагінального рН приймали діапазон 4,0–4,4 (колір тестової зони жовто-помаранчевий).

Дослідження мікробіоти піхви здійснювали за допомогою 24-лункової експрес-системи A.F.GENITAL SYSTEM (Liofilchem®, Італія), що дозволяла виявляти, напівкількісно підраховувати, попередньо ідентифікувати *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum* і визначати чутливість виявлених збудників до антибіотиків (тетрацикліну, пefлоксацину, офлоксацину, доксицикліну, еритроміцину, кларитроміцину, міноцикліну, джозаміцину, кліндаміцину), виявляти та ідентифікувати *Trichomonas vaginalis*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp./*Providencia* spp., *Pseudomonas* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus agalactiae* (Group B) та *Candida* spp.

Дослідження виконували наступним чином. Тампон з клінічним матеріалом опускали в ампулу з фізіологічним розчином на 5 хв, після чого обережно віджимали тампон об стінку ампули у такий спосіб, аби клінічний матеріал гомогенно диспенсувався у фізіологічному розчині. У подальшому, після відповідної підготовки системи, 0,2 мл (4 краплі) суспензії клінічного матеріалу вносили у кожну лунку системи, після чого у відповідні лунки додатково вносили 3 краплі вазелінової олії для мікробіологічного використання. Надалі

систему закривали кришкою й інкубували при температурі 36±1°C протягом 24 год. Результати інтерпретували за зміною кольору у лунках; для виявлення *Trichomonas vaginalis*/*Candida* spp. додатково проводили мікроскопічне дослідження при 40-разовому збільшенні для візуального підтвердження наявності у матеріалі рухомих в'язчастих трофозоїдів (*Trichomonas vaginalis*), хламідоспор та гіф (*Candida* spp.).

Для вивчення особливостей біоценозу піхви використовували критерії, запропоновані R.P. Nugent та співавторами [7, 8] і G. Donders та співавторами [9]. Згідно з критеріями R.P. Nugent та співавторів, за нормальний стан біоценозу піхви приймали суму балів від 0 до 3 (домінування морфотипу *Lactobacillus* spp.), 4–6 балів – проміжний стан, більше 6 балів – бактеріальний вагіноз (домінування морфотипів *G. vaginalis* і *Bacteroides* spp.) (табл. 1).

Згідно із запропонованою G. Donders та співавторами системою стадіювання (табл. 2), діагностували відсутність аеробного вагініту (AB) (<3 балів), легкий (3–4 бали), середній (5–6 балів) та тяжкий ступінь AB (≥6 балів).

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу результатів бактеріоскопічного дослідження в усіх обстежених виявлено переважання паличкового типу флори, достовірних відмінностей між групами виявлено не було (p>0,05). Натомість у пацієток 1-ї та 2-ї груп рівень лейкоцитів у вагінальних виділеннях виявився утричі вищий (p<0,05) порівняно з цим показником у жінок групи контролю.

Під час цитологічного дослідження достовірні (p<0,05) відмінності виявлено між частками показників, що відповідають цитологічній нормі (I тип та клас NILM відповідно). Так, I тип мазка (за Папаніколау) у пацієток з ектопією шийки матки виявляли утричі рідше, ніж у жінок контрольної групи. Подібна тенденція відзначена і під час аналізу показників за термінологічною системою Bethesda (2001) – клас NILM

Особливості цитологічної картини та вагінальної мікробіоти у пацієнток з ектопією циліндричного епітелію шийки матки на тлі інфікування ВПЛ порівняно з жінками групи контролю

Показник	Контрольна група, n=30	1-а група, n=33	2-а група n=35
Бактеріоскопічне дослідження			
• флора:			
паличкова, %	76,67±7,72	69,70±8,00	65,71±8,02
кокова, %	3,33±3,28	-	11,43±5,38
змішана, %	20,00±7,30	30,30±8,00	22,86±7,10
лейкоцити, у полі зору	14,53±2,47	32,27±5,01*	36,87±4,85**
Цитологічне дослідження			
• за Папаніколау:			
тип I, %	63,33±8,80	27,27±7,75*	20,00±6,76**
тип IIA, %	33,33±8,61	45,45±8,67	37,14±8,17
тип IIB, %	3,33±3,28	9,09±5,00	17,14±6,37
тип IIIA, %	-	15,15±6,24	20,00±6,76
тип IIIB, %	-	3,03±2,98	5,71±3,92
• за системою Bethesda (2001):			
NILM, %	96,67±3,28	72,73±7,75*	57,14±8,36**
ASC-US, %	3,33±3,28	9,09±5,00	17,14±6,37
LSIL, %	-	18,18±6,71	25,71±7,39
HSIL, %	-	-	-
pH вагінального вмісту	4,35±0,03	4,99±0,09*	5,44±0,16**#
Сума балів			
• за шкалою R.P. Nugent та співавторів:			
0–3 бали, %	100,00±0,00	90,91±5,00*	68,57±7,85**#
4–6 балів, %	-	-	17,14±6,37
>6 балів, %	-	9,09±5,00	8,57±4,73
• за шкалою G. Donders та співавторів:			
<3 балів, %	93,33±4,55	39,39±8,51*	28,57±7,64**
3–4 бали, %	6,67±4,55	39,39±8,51*	8,57±4,73#
5–6 балів, %	-	21,21±7,12	62,86±8,17#
>6 балів, %	-	-	-

Примітки: * – $p < 0,05$ між контрольною групою та 1-ю групою; ** – $p < 0,05$ між контрольною групою та 2-ю групою; # – $p < 0,05$ між 1-ю групою та 2-ю групою.

було діагностовано лише у 57,14% пацієнток з рецидивом ектопії циліндричного епітелію шийки матки. Окрім того, у кожної п'ятої пацієнтки 2-ї групи виявлено клас LSIL, що свідчить про ймовірну наявність CIN I у даної когорти жінок.

Зв'язок між тривалим, ускладненим, рецидивним перебігом ектопії шийки матки та виникненням CIN було встановлено й іншими дослідниками. P.K. Sarkar та співавтори виявили достовірний зв'язок між наявністю ектопії шийки матки та CIN: так, як мінімум, у 17,0% пацієнток з ектопією циліндричного епітелію було діагностовано і дисплазію шийки матки [10]. Подібні результати отримали і J.E. Junior зі співавторами: за результатами їхнього дослідження, класи мазків ASC-US, ASC-H, AGC і безпосередньо LSIL та HSIL за системою Bethesda (2001) частіше виявляли у пацієнток з ектопією шийки матки, ніж у жінок, у яких даний стан був відсутній [11].

M.A. Clarke та співавторами встановлено наявність позитивного зв'язку між детекцією ВПЛ та рівнем pH вагінального вмісту, особливо у жінок віком <35 років, а безпосередньо зростання рівня pH достовірно підвищує ризик інфікування одночасно кількома типами ВПЛ та ризик виникнення LSIL на 30% [12]. Подібну тенденцію відзначено і у даному дослідженні. Так, у пацієнток з ектопією шийки матки виявлено зміщення pH вагінального середовища у лужний бік, причому у пацієнток 2-ї групи рівень цього показника виявився достовірно вищим порівняно із таким у жінок групи контролю ($p < 0,001$) та пацієнток 1-ї групи ($p < 0,05$).

Згідно з критеріями R.P. Nugent та співавторів, у близько 9% пацієнток обох груп дослідження було виявлено ознаки бактеріального вагінозу; окрім того, привертає увагу той факт, що у близько 70% пацієнток 2-ї групи виявлено ознаки

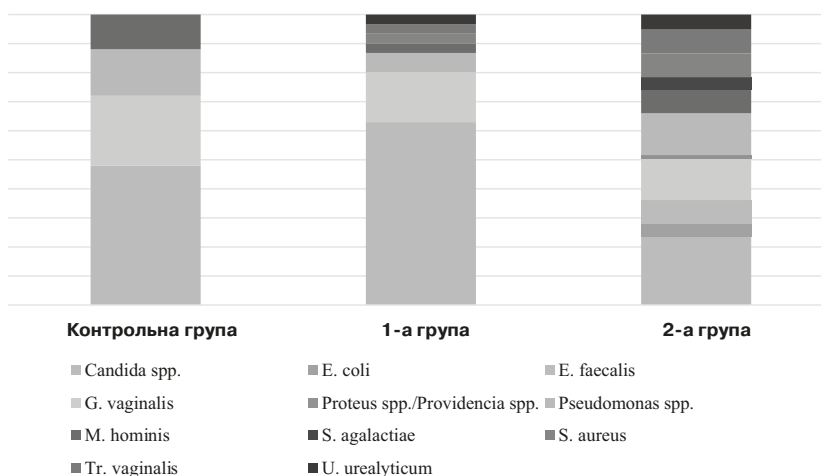
легкого та середнього ступеня тяжкості АВ згідно зі шкалою G. Donders та співавторів, достовірно ($p < 0,05$) частіше, ніж у пацієнток з уперше діагностованою ектопією шийки матки, що ймовірно свідчить про змішаний характер бактеріального вагініту у даної когорти обстежених (табл. 3).

Під час аналізу структури біоценозу піхви виявлено значний поліморфізм інфектів у пацієнток 2-ї групи – так, у 40,00±8,28% випадків визначали асоціації 3 та більше мікроорганізмів одночасно, достовірно ($p < 0,001$) частіше, ніж у пацієнток з уперше діагностованою ектопією шийки матки; натомість 1 збудник висівали лише у 22,86±7,10% пацієнток 2-ї групи, удвічі рідше ($p < 0,05$), ніж у пацієнток 1-ї групи, у якій даний показник становив 51,52±8,70%.

У жінок групи контролю визначали *Candida spp.* – у 13,33±6,21%, *G. vaginalis* – у 6,67±4,55% та *M. hominis* і *Pseudomonas spp.* – у 3,33±3,28% випадків відповідно. У пацієнток 1-ї групи найчастіше виявляли *Candida spp.* – у 57,58±8,60%, *G. vaginalis* – у 15,15±6,24% та *Tr. vaginalis* – у 12,12±5,68% випадків. Перші три рангові місця серед усіх висіяних інфектів у пацієнток з рецидивом ектопії шийки матки посідали *Candida spp.* – у 65,71±8,02%, *G. vaginalis* і *Pseudomonas spp.* – у 40,00±8,28% та *E. faecalis*, *M. hominis*, *S. aureus* – у 22,86±7,10% випадків.

У пацієнток з рецидивом ектопії шийки матки порівняно із пацієнтками 1-ї групи достовірно частіше визначали *G. vaginalis* ($p < 0,05$), *M. hominis* ($p < 0,05$), *Pseudomonas spp.* ($p < 0,001$), та *S. Aureus* ($p < 0,05$). 3-поміж усіх обстежених лише у пацієнток 2-ї групи було висіяно *E. faecalis*, *S. agalactiae* та *E. coli* – в 11,43±5,38%, *Proteus spp./Providencia spp.* – у 2,86±2,82% випадків.

Часте виявлення та домінування *Candida spp.* у пацієнток з ускладненим перебігом ектопії циліндричного епітелію



Структура вагінальної мікробіоти у пацієток з ектопією шийки матки на тлі інфікування ВПЛ та жінок групи контролю

шийки матки відзначено й іншими дослідниками. Ймовірно, домінування *S. albicans* є сприятливим чинником тривалого існування даного стану [13].

Загалом, у пацієток 2-ї групи у різних асоціаціях визначали 11 інфектів, у той час як у пацієток 1-ї групи – 7, а у жінок групи контролю – 4 (малюнок).

ВИСНОВКИ

1. Використання експрес-системи A.F.GENITAL SYSTEM (Liofilchem®, Італія) має низку переваг для застосування у клінічній практиці: швидкість отримання результату, виявлення широкого спектра інфектів, можливість кількісного оцінювання *M. hominis* та *U. urealyticum* з подальшим визначенням чутливості до найчастіше застосовуваних антибактеріальних препаратів.

2. Рецидивна ектопія циліндричного епітелію перебігає на тлі явищ кольпіту, вагініту, порушень мікробіоти піхви зі

значним поліморфізмом мікроорганізмів та залуженням вагінального середовища, що ускладнює процеси епітелізації ектопії та може слугувати фактором, який зумовлює її повторний рецидив. Виявлені цитологічні особливості у даній когорти пацієток свідчать про те, що тривало існуючі порушення вагінального біоценозу у поєднанні із запальними процесами піхви та шийки матки створюють сприятливі умови для реалізації диспластичних змін, спричинених ВПЛ.

3. Під час визначення тактики лікування рецидивної ектопії шийки матки, зокрема в умовах інфікування ВПЛ, необхідним є у першу чергу досягнення як цитологічної норми, так і нормалізації біоценозу піхви перед виконанням будь-яких інтервенцій, якщо у таких виникне потреба.

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

Оценка состояния биоценоза влагалища у пациенток с рецидивом эктопии цилиндрического эпителия шейки матки в условиях инфицирования вирусом папилломы человека

Ю.Ю. Мазур, В.И. Пирогова, Н.Н. Кузь

Эктопия цилиндрического эпителия – один из самых распространенных доброкачественных процессов шейки матки, характеризующийся достаточно высокой частотой рецидивирования, и в случае сочетания с нарушениями влагалищной микрофлоры на фоне папилломавирусно-инфицирования заслуживает прицельного внимания, в частности, в контексте сохранения репродуктивного здоровья и онкопревенции.

Цель исследования: изучение особенностей микрофлоры влагалища у пациенток с рецидивирующей эктопией цилиндрического эпителия шейки матки на фоне инфицирования ВПЧ.

Материалы и методы. В исследование включено 98 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 46 лет). Было сформировано три группы: контрольная группа (n=30), в которую включены условно здоровые женщины; 1-я группа (n=33) – пациентки с впервые диагностированной эктопией цилиндрического эпителия; 2-я группа (n=35) – пациентки с рецидивом эктопии цилиндрического эпителия шейки матки. Всем обследуемым женщинам выполнено бактериоскопическое, цитологическое, микробиологическое исследования биоценоза влагалища, а также определение уровня pH влагалищного содержимого.

Результаты. У пациенток с рецидивом эктопии цилиндрического эпителия уровень pH вагинальной среды оказался достоверно выше по сравнению с таковым у женщин группы контроля (p<0,001) и пациенток 1-й группы (p<0,05). У около 9% пациенток обеих исследовательских групп были выявлены признаки бактериального вагиноза; у около 70% пациенток 2-й группы – признаки легкой и средней степени тяжести аэробного вагинита, достоверно (p<0,05)

чаще, чем у пациенток с впервые диагностированной эктопией цилиндрического эпителия. Отмечен значительный полиморфизм инфектов у пациенток 2-й группы – в 40,00±8,28% случаев определяли ассоциации 3 и более микроорганизмов одновременно, достоверно (p<0,001) чаще, чем у пациенток с впервые диагностированной эктопией цилиндрического эпителия шейки матки.

Заключение. Использование экспресс-системы A.F.GENITAL SYSTEM (Liofilchem®, Италия) имеет ряд преимуществ для применения в клинической практике: скорость получения результата, выявления широкого спектра инфектов, возможность количественной оценки *M. hominis* и *U. urealyticum* с последующим определением чувствительности к наиболее часто применяемым антибактериальным препаратам. Рецидивирующая эктопия цилиндрического эпителия протекает на фоне кольпита, вагинита, нарушений микрофлоры влагалища со значительным полиморфизмом микроорганизмов и ощелачиванием вагинальной среды, что затрудняет процессы эпителизации эктопии и может служить предрасполагающим фактором ее повторного рецидива. Обнаруженные цитологические особенности в данной когорте пациенток свидетельствуют о том, что длительно существующие нарушения вагинального биоценоза в сочетании с воспалительными процессами влагалища и шейки матки создают благоприятные условия для реализации диспластических изменений, вызванных ВПЧ. При определении тактики лечения рецидивирующей эктопии шейки матки, в частности в условиях инфицирования ВПЧ, необходимо в первую очередь достичь как цитологической нормы, так и нормализации биоценоза влагалища перед выполнением любых интервенций, если в таковых возникнет необходимость.

Ключевые слова: рецидив эктопии цилиндрического эпителия шейки матки, биоценоз влагалища, вагинит, цервицит, вирус папилломы человека.

Vaginal biocenosis state assessment in patients with cervical ectopy relapse in the conditions of human papillomavirus infection

Yu. Yu. Mazur, V. I. Pyrohova, N. M. Kuz

Cervical ectopy is one of the most common benign processes, characterized by relatively high recurrence rate, and in the case of vaginal microbiota violations in the conditions of HPV infection combination deserves the aimed attention, particularly in the context of reproductive health care and cancer prevention.

The objective: to study the vaginal microbiota features in patients with cervical ectopy relapse in the conditions of HPV infection.

Materials and methods. The study included 98 women of reproductive age (18 to 46 years). Three groups were formed: a control group (n=30), in which conditionally healthy women were included, group 1 (n=33) – patients with firstly diagnosed cervical ectopy, group 2 (n=35) – patients with cervical ectopy relapse. All women were examined with a bacterioscopic, cytological, microbiological study of the vaginal biocenosis, as well as a determination of the vaginal environment pH level.

Results. In patients with cervical ectopy relapse the pH of the vaginal environment was significantly higher than that in women of the control group ($p < 0.001$) and of the group 1 patients ($p < 0.05$). About 9% of patients in both study groups had signs of bacterial vaginosis; in about 70% of group 2 patients the signs of mild and moderate severity aerobic vaginitis were found, significantly ($p < 0.05$) more often than in patients

with firstly diagnosed cervical ectopy. In group 2 patients a significant polymorphism of infects was detected in $40.00 \pm 8.28\%$ of cases, the associations of 3 or more microorganisms determined simultaneously were significantly ($p < 0.001$) more often found in group 2 in comparison with patients with firstly diagnosed cervical ectopy.

Conclusion. The use of the short-term test system A.F.GENITAL SYSTEM (Liofilchem®, Italy) has a number of advantages for clinical practice: results being ready in short time, the detection of a wide range of infections, the possibility of quantifying *M. hominis* and *U. urealyticum*, and then determining the sensitivity to the most frequently used antibacterial drugs. Recurrent cervical ectopy often occurs in the conditions of colpitis, vaginitis, vaginal microbiota disorders with significant polymorphism of microorganisms and alkalization of the vaginal environment, which complicates the processes of ectopy epithelialization and can predispose to its recurrence. The observed cytological features in this cohort of patients suggest that long-term violations of the vaginal biocenosis in combination with the inflammatory processes of the vagina and cervix create favorable conditions for the realization of dysplastic changes caused by HPV. When determining the tactics of treatment of recurrent cervical ectopy, in particular in the conditions of HPV infection, first of all it is necessary to achieve both the cytological norm and the normalization of the vaginal biocenosis before any intervention, if necessary.

Key words: relapse of cervical ectopy, vaginal biocenosis, vaginitis, cervicitis, HPV.

Сведения об авторах

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

Пирогова Вера Ивановна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО, Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (050) 581-94-48

Кузь Наталия Николаевна – Лабораторно-диагностическое отделение КЗ ЛОР «Львовский областной центр репродуктивного здоровья населения», 79010, г. Львов, ул. Короленко, 9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Machado Junior L. Evidence for benefits from treating cervical ectopy: literature review / L. Machado Junior, A. Whitaker Dalmaso, H. de Carvalho // *San Paulo Med. J.* – 2008. – Vol. 126 (2). – P. 132–139. DOI: 10.1590/S1516-31802008000200014.
- Говсеев Д.А. Оценка эффективности современных диагностических подходов к проблеме доброкачественной патологии шейки матки у женщин репродуктивного возраста / Д.А. Говсеев, Е.И. Скорбач, А.А. Дычник // *Медицина сьогодні і завтра.* – 2014. – № 2/3. – С. 128–133.
- Хворостухина Н.Ф. Анализ причин рецидивирования эктопии шейки матки после коагуляции / Н.Ф. Хворостухина // *Фундаментальные исследования.* – 2014. – № 10 (3). – С. 562–566.
- Рудакова Е.Б. Псевдозерозия шейки матки (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дисс. ... ие уч. степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология». – М., 1996. – 41 с.
- Gao W. Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study / W. Gao, J. Weng, Y. Gao et al. // *BMC Infect Dis.* – 2013. – Vol. 13. – P. 271. DOI: 10.1186/1471-2334-13-271.
- Behbakht K. Role of the vaginal microbiological ecosystem and cytokine profile in the promotion of cervical dysplasia: A case-control study / K. Behbakht, J. Friedman, I. Heimler et al. // *Infect Dis Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 10. – P. 181–186.
- Nugent R.P. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation / R.P. Nugent, M.A. Krohn, S.L. Hillier // *J Clin Microbiol.* – 1991. – Vol. 29 (2). – P. 297–301.
- Cox C. New assay for *Gardnerella vaginalis* loads correlates with Nugent scores and has potential in the diagnosis of bacterial vaginosis / C. Cox, J.P. McKenna, A.P. Watt et al. // *J Med Microbiol.* – 2015. – Vol. 64 (9). – P. 978–984. DOI: 10.1099/jmm.0.000118.
- Donders G. Aerobic vaginitis in pregnancy / G. Donders, G. Bellen, D. Rezeberga // *BJOG.* – 2011. – Vol. 118 (10). – P. 1163–1170. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2011.03020.
- Sarkar P. K. Routine colposcopy prior to treatment of cervical ectopy: is it worthwhile? / P.K. Sarkar, P.R. M.Steel // *J Obstet Gynaecol.* – 1996. – Vol. 16. – P. 96–97.
- Junior J. E. Uterine cervical ectopy during reproductive age: cytological and microbiological findings / J.E. Junior, P.C. Giraldo, A.K. Gonçalves et al. // *Diagn Cytopathol.* – 2014. – Vol. 42 (5). – P. 401–404. DOI: 10.1002/dc.23053.
- Clarke M. A. A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection / M.A. Clarke, A.C. Rodriguez, J.C. Gage // *BMC Infect Dis.* – 2012. – Vol. 12:33. DOI: 10.1186/1471-2334-12-33.
- Trejo J, Hernández B, Carrasco J. [et al.] (2003) Guía clínica para el diagnóstico, tratamiento y prevención de cervicovaginitis por bacterias, *Trichomonas* y *Candida*. *Rev. Med. IMSS.* 41:71–76.

Статья поступила в редакцию 28.06.2018

Порівняльне дослідження ефективності топічної терапії комбінованими препаратами змішаних вагінітів, асоційованих з цервіцитами

В.І. Пирогова¹, С.О. Шурпяк¹, Ю.Р. Фейта¹, М.Й. Малачинська², Н.М. Кузь²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

²КЗ Львівської обласної ради «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення»

Мета дослідження: підвищення ефективності локальної терапії рецидивних неспецифічних вагінітів, асоційованих з цервіцитами, у жінок репродуктивного віку на підставі порівняльного оцінювання комбінованих препаратів Тержинан та Нео-Пенотран Форте.

Матеріали та методи. У проспективне відкрите порівняльне дослідження були включені 56 жінок у віці 27,5±2,8 року з рецидивними неспецифічними вагінітами і цервіцитом, які були рандомізовані на основну групу і групу порівняння. Пацієнткам основної групи (n=28) призначали препарат Тержинан (по 1 вагінальній таблетці увечері, перед сном, протягом 10 днів).

До групи порівняння увійшли 28 пацієнок, які отримували Нео-Пенотран Форте (по 1 вагінальному супозиторію увечері, перед сном, протягом 10 днів), один вагінальний супозиторій якого містить 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату. Комплексне клініко-параклінічне обстеження включало визначення стану мікробіоти піхви паралельно з використанням декількох методів: бактеріоскопії мазків виділень з піхви, забарвлених за Грамом, бактеріологічного експрес-методу з використанням А.Ф. GENITAL SYSTEM (Liofilchem®, Італія), ПЛР у режимі реального часу (Флороценоз) з детекцією антигенів хламідій, вірусу простого герпесу, папіломавірусу людини, трихомонад.

Результати. Основною причиною звернення пацієнок були рясні патологічні виділення зі статевих шляхів (73,2% обстежених), свербіж (37,5%) і печіння (23,2%) у ділянці зовнішніх статевих органів, біль під час статевого акту (8,9%), при цьому 33,9% жінок висловлювали поєднані скарги. Привертала увагу значна частота дисгормональної патології серед жінок з рецидивними цервіко-вагінальними інфекціями. В обстежених жінок діагностовано лейоміому матки (28,6%), генітальний ендометріоз (19,6%), фіброзно-кістозну хворобу грудних залоз (37,5%), поєднані доброякісні дисгормональні захворювання статевих органів (14,3%). З приводу дисфункції щитоподібної залози (гіпотиреоз) лікування отримували 21,4% пацієнок. За даними комплексного обстеження у всіх пацієнок клінічних груп було діагностовано декомпенсований дисбіоз піхви, що проявлявся різким зменшенням кількості аж до повної відсутності штамів *Lactobacillus* spp. у 22 (39,3%) пацієнок та збільшенням кількості виділених умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів до 10¹¹ КУО/мл у разі збільшення кількості мікроорганізмів у мікробних асоціаціях (від 2–3 до 5–6 умовно-патогенних та патогенних збудників) у всіх аналізованих випадках. Під час використання генітальної експрес-системи у посівах піхвового вмісту у жінок основної групи були ідентифіковані *Escherichia coli* (17,9%), *Pseudomonas* spp. (10,7%), *Gardnerella vaginalis* (39,3%), *Staphylococcus aureus* (17,9%), *Enterococcus faecalis* (25,0%), *Streptococcus* Group B (10,7%), *Candida* spp. (46,4%), *Mycoplasma* spp./*Ureaplasma* ur. у титрі >10⁵ (14,0%). У групі порівняння спектр виявлених патогенних і

умовно-патогенних мікроорганізмів достовірно не різнився від даних основної групи.

У 92,6% хворих основної групи спостерігався виражений позитивний клінічний ефект, а позитивний мікробіологічний ефект було досягнуто у 96,4% випадків, який зберігався протягом наступних 2 міс спостереження. Без додаткового призначення протигрибкових препаратів у 84,6% пацієнок основної групи зі змішаним бактеріально-кандидозним вагінітом був досягнутий позитивний ефект – проти 54,5% у групі порівняння.

Вираженим позитивним ефектом лікування в основній групі слід вважати самостійне відновлення пулу лактобацил до титру 10⁷–10⁹ КУО/мл у 17,9% пацієнок з відсутністю виявлення лактобактерій до лікування. Подібний ефект у групі порівняння не спостерігався.

Заключення. При порівняльному вивченні результатів застосування препаратів Тержинан і Нео-Пенотран Форте в режимі монотерапії у пацієнок із запальними захворюваннями нижнього відділу статевих органів (неспецифічний рецидивний вагініт і цервіцит) встановлено вищу клінічну і мікробіологічну ефективність Тержинану.

Ключові слова: змішані вагініти, цервіцит, Тержинан, Нео-Пенотран Форте.

Інфекційно-запальні захворювання нижнього відділу статевого тракту до сьогодні займають лідируюче положення у структурі гінекологічної патології. При цьому неспецифічні вагініти серед вульвовагінальних інфекцій діагностують набагато частіше, ніж інфекції, що спричинюють абсолютні патогени, досягаючи 76–80% [3, 5, 16, 17]. Вагінальна мікрофлора у нормі високочутлива до значної кількості чинників. Її склад залежить від фази менструального циклу, вагітності, гормональних змін після менопаузи, гінекологічних операцій, сексуальної активності, експозиції сперми, гігієнічних звичок, вживання антимікробних препаратів та інших факторів. У підтриманні фізіологічної вагінальної мікрофлори бере участь низка анатомічних і фізіологічних факторів:

- зімкнута статева щілина;
- домінування лактобактерій з вираженими протективними властивостями, що забезпечує природне закиснення піхвового середовища;
- анатомічна цілісність шийки матки;
- концентрація факторів місцевого імунітету у густому цервікальному слизі;
- щомісячне «очищення» порожнини матки в період менструації;
- протективний вплив естрогенів, які регулюють функціональний стан епітелію піхви.

Порушення механізмів протиінфекційного захисту створює передумови розвитку дисбіотичних і запальних процесів нижніх відділів генітального тракту. Фізіологічно середовище піхви не може і не повинно бути стерильним, у здорових жінок воно містить приблизно дев'ять різних видів мікроор-

ганізмів (у 2,2 разу менше, ніж при бактеріальному вагінозі, і у 3,5 разу менше, ніж при вагінітах). Загальний вміст бактерій у здоровій екосистемі піхви становить близько 10^5 – 10^6 КУО/мл. У здорових жінок репродуктивного віку домінують саме лактобактерії, які продукують перекис водню (95–98% усіх мікроорганізмів піхви), і з різною частотою у кількості менше за 10^4 КУО/мл виділяють *Peptostreptococcus* (30–90%), *Bifidobacterium* (12%), *Clostridium* (10–25%), *Propionibacterium* (25%), *Bacteroides* (9–13%). Серед факультативних анаеробів найчастіше виділяють каталазо-позитивні, коагулазонегативні *S. saprophyticus* (62%), види *Streptococcus*; непатогенні коринебактерії (30–40%), *E. coli* (5–30%). Інші ентеробактерії (види *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*) фіксують менш ніж у 10% здорових жінок. Більшість патогенів та умовно-патогенних мікробів у кислому середовищі піхви гинуть, а що залишилися, існують в умовах «звуженого відтворення».

Вульвовагініти різної етіології і бактеріальний вагіноз (БВ) є найбільш частою причиною звернення жінок до гінеколога [14, 17]. У структурі запальних захворювань жіночих статевих органів сумарна частота БВ, кандидозного вульвовагініту і аеробного вагініту сягає 90%. Частота виявлення неспецифічного БВ становить близько 70%; кандидозного вагініту – від 3 до 15%; БВ – 40–50%. При цьому переважають змішані інфекції – від 50 до 60% випадків: уrogenітальний кандидоз у жінок репродуктивного віку поєднується з трихомоніазом у 58% випадків, хламідіозом – у 28%, міко- або уреapлазмозом – у 40% і БВ – у 14%. За частотою БВ у цій категорії займає лідируючі позиції, становлячи 30–50% від усіх інфекційних уражень піхви [7, 10].

Характерними особливостями зазначених станів на сьогодні є полімікробна етіологія, стерта клінічна картина і схильність до рецидивів. Наявність мікробних асоціацій сприяє кращій адаптації мікроорганізмів до паразитування, посилює патогенні властивості кожного з асоціантів і призводить до більшої опірності зовнішнім впливам, що зумовлено формуванням змішаних біоплівки, які сприяють збільшенню кількості та активності мікроорганізмів, підвищенню їхнього виживання і зниженню ефективності терапії монопрепаратами [2, 5, 9].

Особливістю локалізованих форм запальної патології статевих органів у половині випадків є поєднання інфекційних процесів у піхві і шийці матки з розвитком хронічних цервіцитів. Сучасні особливості в етіології хронічних цервіцитів характеризуються частішим виявленням грамнегативних аеробів – кишкової палички, протею, клебсієли, ентерококу і клостридії, анаеробів – пептококів, бактероїдів, рідше – гемолітичного стрептококу, золотистого стафілококу. При хронічних цервіцитах відбувається збільшення у тисячі разів загального мікробного обмінення вагінального біотопу з абсолютним переважанням облігатних грамнегативних бактерій і мінімальною кількістю або відсутністю лактобактерій [10]. В останнє десятиліття для запалення шийки матки характерна відсутність чітко вираженої клінічної картини, схильність до тривалого перебігу, рецидивів, що призводить до формування морфологічних змін як на поверхні шийки матки, так і в її товщі [1]. Симптоматика хронічних цервіцитів, як правило, буває маловираженою, і дуже часто хронічні цервіцити можуть перебігати безсимптомно [3].

Згідно з численними дослідженнями, інфекція є чинником постійного збою репаративної регенерації і у 3,6–9,0% випадків, спричинює виникнення раку в зоні ектопії, де знаходяться найбільш чутливі до інфекційних агентів циліндричний і метаплазований епітелій. Рецидивний перебіг неспецифічних вульвовагінітів формує низку ускладнень, серед яких виділяють:

- хронічні запальні захворювання органів малого таза,
- хронічний ендометрит,
- безплідність,

- порушення менструального циклу,
- підвищений ризик реалізації онкогенного потенціалу вірусів,
- розвиток інфекційних ускладнень після хірургічного втручання на органах малого таза [1, 3, 12].

Особливо гостро стоїть питання щодо стану мікробіоти піхви і запалень нижнього відділу генітального тракту під час вагітності, оскільки ці процеси справляють суттєвий вплив на перебіг післяпологового періоду, мікрофлору і подальше здоров'я новонародженого. Дослідження останніх років свідчать, що у процесі прогресування вагітності підвищується частота виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів, патогенна та умовно-патогенна флора у кінці вагітності у складі мікробіоти перевищує 50% [16], а частота порушень мікробіоценозу пологових шляхів у жінок групи ризику розвитку акушерської патології під час вагітності становить, за даними різних авторів, від 40 до 70% [17]. При цьому важливо, що БВ і вагініт значно підвищують ризик виникнення травм родових шляхів. Ймовірність післяпологових інфекційно-запальних ускладнень на тлі дисбіозів і запальних процесів статевих шляхів різко зростає: післяпологовий ендометрит і субінволюцію матки як його завуальовану форму реєструють відповідно у 2 і 1,5 разу частіше [16]. Проблема цервіцитів має велике значення під час вагітності, оскільки наявність хронічного цервіциту збільшує ймовірність невиношування вагітності, передчасних пологів, внутрішньоутробного інфікування плода, післяпологових гнійно-септичних ускладнень у декілька разів [2, 10, 15].

Отже, підвищення ефективності терапії інфекційно-запальних захворювань жіночих статевих органів залишається досить актуальною проблемою сучасної гінекології. Під час обґрунтування підходів до лікування інфекційно-запальних захворювань жіночої статевої сфери, спричинених змішаною флорою, особливу увагу сьогодні приділяють раціональному використанню як системної, так і місцевої терапії [7, 9 13].

Топічна терапія розглядається як терапія вибору у разі локалізованих форм неспецифічного інфекційного процесу: гострих або хронічних процесів у піхві і шийці матки, а також у разі поєднанні її, наприклад, з грибовою інфекцією або БВ [1, 4, 6, 7, 13].

Перевагами локальної терапії є мінімальний ризик виникнення побічних реакцій, простота і зручність застосування, відсутність протипоказань (крім індивідуальної непереносимості), можливість застосування у вагітних, жінок, які годують груддю, і жінок з екстрагенітальною патологією [12]. При цьому ідеальний препарат для локальної терапії вагінальної інфекції повинен відповідати низці важливих вимог [6]. Серед них надзвичайно важливі:

- виражена дія на грамнегативну та грампозитивну паличкову і кокову флору, анаероби, простіші;
- створення високих концентрацій препарату у вогнищі запалення;
- швидкий клінічний ефект в усуненні симптомів запалення;
- попередження розвитку вагінального кандидозу;
- зручність і простота застосування тощо.

Сучасні принципи лікування даної патології обґрунтовані з урахуванням етіопатогенезу і клінічної картини, терапевтичних властивостей лікарських засобів, методів локальної дії на вогнища інфекції [1, 5, 12, 14]. Незважаючи на різноманітність способів лікування, останніми роками пильну увагу дослідників привертає терапія неспецифічних вагінітів і цервіцитів з огляду на їхнє часте рецидивування і не завжди достатньо високу ефективність запропонованих препаратів. За наявності значної різноманітності лікарських препаратів для топічної терапії неспецифічних інфекційних процесів нижнього відділу генітального тракту актуальним у науко-

во-практичному аспекті є вивчення особливостей та порівняльне оцінювання ефективності комбінованих препаратів локальної дії.

Мета дослідження: підвищення ефективності локальної терапії рецидивних неспецифічних вагінітів, асоційованих з цервіцитами, у жінок репродуктивного віку на підставі порівняльного оцінювання комбінованих препаратів Тержинан та Нео-Пенотран Форте.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У проспективне відкрите порівняльне дослідження були включені 56 жінок у віці $27,5 \pm 2,8$ року з рецидивними неспецифічними вагінітами і цервіцитом, які були рандомізовані сліпим методом на дві клінічні групи – основну і групу порівняння. Обов'язковою умовою включення у дослідження було підписання інформованої згоди.

Критеріями виключення були:

- наявність збудників, що передаються статевим шляхом (вірус простого герпесу, вірус папіломи людини, хламідії, гонорея);
- важка екстрагенітальна патологія;
- вагітність.

Пацієнткам основної групи ($n=28$) призначали препарат Тержинан (по 1 вагінальній таблетці увечері, перед сном, протягом 10 днів). Одна вагінальна таблетка Тержинану містить тернідазолу 200 мг; неоміцину сульфату 100 мг (65 000 МО); ністатину 100 000 МО; преднізолону натрію метасульфобензоату 4,7 мг, що відповідає 3,0 мг преднізолону. Тержинан з його полівалентною формулою підходить для повного місцевого лікування вагінітів різного походження: інфекційного, паразитарного чи змішаного. Тернідазол чинить трихомонацидну дію та є активним щодо анаеробних бактерій, у тому числі гарднерел. Неоміцину сульфат є антибіотиком широкого спектра дії, активним проти вагінальних піогенних організмів, зокрема: *Corynebacterium*, *Staphylococcus* *Meti-S*, *Acinetobacter* *baumannii*, *Citrobacter* *freundii*, *Citrobacter* *koseri*, *Enterobacter* *aerogenes*, *Enterobacter* *cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Morganella* *morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* *rettgeri*, *Serratia* тощо. Ністатин, протигрибковий антибіотик групи поліенів, є активним щодо грибів роду *Candida*. Преднізолон сприяє швидкому усуненню проявів запального процесу. Склад ексципієнтів дає змогу забезпечити неушкодженість слизової оболонки піхви та постійне рН [15].

До групи порівняння увійшли 28 пацієнток, які отримували медикаментозну терапію, що передбачала призначення Нео-Пенотрану Форте (по 1 вагінальному супозиторію увечері, перед сном, протягом 10 днів), один вагінальний супозиторій якого містить 750 мг метронідазолу та 200 мг міконазолу нітрату. Міконазол, що входить до складу супозиторіїв Нео-Пенотран Форте, забезпечує протигрибкову дію, а метронідазол зумовлює протибактеріальний та протитрихомонадний ефект препарату.

До групи контролю було включено 15 здорових жінок, зіставних за віковим критерієм з жінками основної групи і групи порівняння.

Комплексне обстеження включало ретельно зібраний анамнез з уточненням стилю та активності сексуального життя, загальний і гінекологічний огляди, клінічний і біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, ультразвукове дослідження органів малого таза, цитологічне дослідження мазків з шийки матки за Папаніколу, рН-метрію піхвового вмісту, просту і розширену кольпоскопію шийки матки за стандартною методикою на кольпоскопі «SCANERMK-200» (Україна). Під час оцінювання кольпоскопічних картин використовували Міжнародну класифікацію кольпоскопічних термінів (Ріо-де-Жанейро, 2011) [8].

Визначення стану мікробіоти піхви проводили паралельно з використанням декількох методів: бактеріоскопії мазків виділень з піхви, забарвлених за Грамом, бактеріологічного експрес-методу з використанням A.F.GENITAL SYSTEM (Liofilchem®, Італія), ПЛР у режимі реального часу (Флоросенос) з детекцією антигенів хламідій, вірусу простого герпесу, папіломавірусу людини, трихомонад. Діагноз генітального кандидозу встановлювали за наявності клінічних проявів та виявлення грибів у кількості 10^4 КУО/мл і більше.

Двадцятичотириохлункова експрес-система A.F.GENITAL SYSTEM (Liofilchem®, Італія) дозволяє виявляти, напівкількісно підраховувати, ідентифікувати і визначати чутливість до антибіотиків *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum*, а також виявляти і ідентифікувати мікроорганізми, які найбільш часто фіксують у вагінальних виділеннях: *Trichomonas vaginalis*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp./*Providencia* spp., *Pseudomonas* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus* Group B і *Candida* spp. Виділення із заднього склепіння піхви забирали спеціальним тампоном, який на 5 хв вміщували в ампулу з фізіологічним розчином для гомогенної диспенсії отриманого матеріалу. Згідно з інструкцією виробника, 0,2 мл (4 краплі) суспензії клінічного матеріалу вносили у кожну лунку системи, яку інкубували за температури $36 \pm 1^\circ$ С протягом 24 год. Результати інтерпретували за зміною кольору у лунках, даними мікроскопічного дослідження відповідно до інструкцій виробника.

Співставлення результатів досліджень мікробного пейзажу піхви з використанням 24-лункової експрес-системи A.F.GENITAL SYSTEM (Liofilchem®, Італія) та ПЛР у режимі реального часу (Флоросенос) підтвердило специфічність (96%) і чутливість (99%) експрес-системи, до переваг якої у клінічній практиці належать: можливість швидкого (протягом 24 год) отримання результатів з визначенням чутливості *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum* до антибактеріальних препаратів, простота використання методу, відсутність необхідності наявності високовартісного обладнання, оптимальне співвідношення вартість–інформативність–специфічність.

Цервіцит підтверджували у разі виявлення у мазках з каналу шийки матки більше 10 поліморфноядерних лейкоцитів у полі зору при перегляді 5 полів зору зі збільшенням $\times 1000$.

Клінічний моніторинг ефективності лікування проводили протягом 3 міс, контрольні мікробіологічні обстеження – через 14 днів після завершення лікування і після двох менструальних циклів. Мікробіологічну ефективність лікування визначали як етіологічне вилікування (відсутність збудника, нормалізація мікробіоценозу піхви), персистенцію, відсутність ефекту. Оцінювання клінічної ефективності включало визначення швидкості купірування проявів патологічного процесу, цитологічних і кольпоскопічних змін (за суб'єктивним оцінюванням пацієнтів та даними гінекологічного, цитологічного і кольпоскопічного обстеження). У якості критеріїв оцінювання ефективності препаратів були обрані відсоток вилікованості пацієнток, частота рецидиву, необхідність у додатковому застосуванні інших препаратів.

Статистичне оброблення результатів досліджень проводили з використанням методів параметричної (варіаційної) та непараметричної статистики за допомогою стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та «Statistica 6.0». Розраховували показники описової статистики: середнє арифметичне; середнє квадратичне відхилення (стандартні відхилення); помилка середнього арифметичного. Достовірність відмінностей між порівнюваними групами оцінювали за непараметричними критеріями Вілкоксона–Манна–Уїтні для нез'язаних сукупностей і методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Стьюдента. Різницю між порівнюваними величинами визнавали достовірною при $p < 0,05$ [11].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основною причиною звернення пацієнток були рясні патологічні виділення зі статевих шляхів (73,2% обстежених), свербіж (37,5%) і печіння (23,2%) у ділянці зовнішніх статевих органів, біль під час статевого акту (8,9%), при цьому 33,9% жінок висловлювали поєднані скарги.

З особливостей анамнезу слід відзначити, що гострі явища вульвовагініту у 27 (48,2%) пацієнток спостерігались вперше від 6 до 12 міс тому, пероральне вживання метронідазолу при першому епізоді зазначали 9 (16,1%) хворих, 18 (41,7%) займалися лікуванням самостійно за порадою провізора з аптеки. Повне клініко-лабораторне обстеження щодо наявності зазначених вище скарг проходили раніше лише 19 (33,9%) жінок, включених у дане дослідження. Однак за відсутності попередніх даних обстежень і терапії оцінити ефективність та обґрунтованість проведеного раніше лікування було неможливим. Появу скарг або їхній рецидив в усіх пацієнток відзначали після менструації, статевих зносин, споживання алкогольних напоїв. Привертала увагу значна частота дисгормональної патології серед жінок з рецидивними цервіко-вагінальними інфекціями. У обстежених жінок діагностовано лейкоміому матки (28,6%), генітальний ендометріоз (19,6%), фіброзно-кістозну хворобу грудних залоз (37,5%), поєднані доброякісні дисгормональні захворювання статевих органів (14,3%). З приводу дисфункції щитоподібної залози (гіпотиреоз) лікування отримували 12 (21,4%) пацієнток.

При гінекологічному обстеженні на етапі включення у 31 (55,4%) пацієнтки відзначали гіперемію, у 8 (14,3%) – на-

бряклість слизових оболонок зовнішніх статевих органів. Під час мікроскопічного дослідження виділень з піхви та каналу шийки матки було виявлено: збільшення кількості слизу, виражену експлозію епітеліальних клітин у 37 (66,1%), збільшення кількості поліморфноядерних лейкоцитів (більше 10 у полі зору при збільшенні $\times 1000$) у 38 (67,9%) жінок у піхві і у 41 (73,2%) – у каналі шийки матки, зміну співвідношення кількості лейкоцитів і клітин епітелію ($>1:1$) у 40 (71,4%) пацієнток, що дало підставу діагностувати хронічний цервіцит у 41 (73,2%) пацієнтки.

Для кольпоскопічної картини при цервіцитах характерними були наявність дифузно гіперемійованих ділянок слизової оболонки округлої форми, різного розміру гіперемійовані ділянки з кільцеподібно розширеними судинами (трихомонадна інфекція). У 23 (82,1%) жінок основної групи та у 20 (71,4%) – групи порівняння під час цитологічної діагностики виявлені зміни, характерні для Па класу за Папаніколау, хоча відмінності між групами були невірні (p>0,05). У цитограмах даного класу відзначено наявність великої кількості клітин запального інфільтрату, клітини з ознаками дегенеративних змін, ступінь вираженості яких зумовлений інтенсивністю запальної реакції.

За даними комплексного обстеження у всіх пацієнток клінічних груп було діагностовано декомпенсований дисбіоз піхви, що проявлявся різким зменшенням кількості аж до повної відсутності штамів *Lactobacillus spp.* у 22 (39,3%) пацієнток та збільшенням кількості виділених умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів до 10^{11} КУО/мл у разі збільшення кількості мікроорганізмів у мікробних асоціаціях (від 2–3 до 5–6 умовно-патогенних та патогенних збудників) у всіх аналізованих випадках (таблиця).

Спектр бактеріальної флори мікробіоти піхви обстежених жінок до та після лікування (через 2 міс), абс. число (%)

Вид мікроорганізму	Групи обстежених жінок				
	Контрольна група, n=15	Основна група, n=28		Група порівняння, n=28	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
<i>Lactobacillus spp.</i> 10^7-10^9	13 (86,7)	-	5 (17,9)	-	2 (7,1)
<i>Lactobacillus spp.</i> $<10^6$	2 (13,3)	16 (57,1)	23 (82,1)*	18 (64,3)	23 (82,1)
<i>Lactobacillus spp.</i> відсутні	-	12 (42,9)	-	10 (35,7)	3 (10,7)
<i>Enterobacteraceae</i> $>10^{5-7}$	-	6 (21,4)	-	7 (25,0)	2 (7,1)
<i>Streptococcus spp.</i> $>10^{5-7}$	-	3 (10,7)	-	2 (7,1)	-
<i>Staphylococcus spp.</i> $>10^{5-7}$	2 (8,0)	5 (17,9)	-	5 (17,9)	2 (7,1)
<i>Gardnerella vaginalis</i> $>10^5$	-	11 (39,3)	1 (3,6)*	10 (35,7)	4 (14,3)
<i>E.coli</i> $>10^7$	-	5 (17,9)	-	21,4	1 (3,6)
<i>Eubacterium spp.</i> 10^5-10^7	-	2 (7,1)	-	2 (7,1)	-
<i>Atopobium vaginale</i> $>10^{5-7}$	-	6 (21,4)	1 (3,6)*	5 (17,9)	3 (10,7)
<i>Corynebacterium spp.</i> $>10^5$	-	5 (17,9)	-	5 (17,9)	1 (3,6)
<i>Peptostreptococcus</i> $>10^5$	-	5 (17,9)	-	7 (25,0)	1 (3,6)
<i>Veilonella spp.</i> $>10^5-10^7$	-	4 (14,3)	1 (3,6)	-	-
<i>Mycoplasma hominis</i> $<10^4$	1 (6,7)	3 (10,7)	-	-	-
<i>Mycoplasma hominis</i> $\geq 10^5$	-	3 (10,7)	-	5 (17,9)	2 (7,1)
<i>U.urealiticum/parva</i> $<10^5$	1 (6,7)	-	-	2 (7,1)	1 (3,6)
<i>U.urealiticum/parva</i> $\geq 10^5$	-	1 (3,6)	-	2 (7,1)	-
<i>Candida spp.</i> $>10^4$	-	13 (46,4)	2 (7,1)*	11 (39,3)	5 (17,9)

Примітка. * – p<0,05 – Достовірність різниці між показниками до та після лікування в основній групі.

У 5 (8,9%) пацієнток діагностовано трихомоніаз за відсутності характерних рясних пінистих виділень зі статевих шляхів, свербіж та печіння в ділянці вульви. Під час огляду виявляли помірні або маловиражені запальні зміни. У 3 (5,4%) жінок виявлено наявність гранульоматозних драглистих уражень слизової оболонки шийки матки червоного кольору.

Під час використання генітальної експрес-системи у посівах піхвового вмісту у жінок основної групи до початку терапії були ідентифіковані *Escherichia coli* (17,9%), *Pseudomonas* spp. (10,7%), *Gardnerella vaginalis* (39,3%), *Staphylococcus aureus* (17,9%), *Enterococcus faecalis* (25,0%), *Streptococcus* Group B (10,7%), *Candida* spp. (46,4%), *Mycoplasma* spp./*Ureaplasma* ur. у титрі $>10^5$ (14,0%). У групі порівняння спектр виявлених патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів достовірно не різнився від даних основної групи ($p>0,05$): *Escherichia coli* (21,4%), *Pseudomonas* spp. (7,1%), *Gardnerella vaginalis* (35,7%), *Staphylococcus aureus* (21,4%), *Enterococcus faecalis* (17,9%), *Streptococcus* Group B (7,1%) і *Candida* spp. (39,3%). Подібні результати були отримані за використання ПЛР у режимі реального часу для детекції мікроорганізмів, що входять до складу мікробиоти піхви обстежених жінок (див. таблицю). Особливо необхідно відзначити значну частоту присутності *C. albicans* у мікробних асоціаціях при змішаному вагініті (42,9±3,6%) у жінок обох груп.

Вивчення переносимості застосованих препаратів і наявність побічних ефектів засвідчило, що при застосуванні Тержинану 2 (7,1%) пацієнтки фіксували незначне печіння у піхві у перші дні застосування препарату, що не вимагало відміни засобу і купірувалося при подальшій терапії. У групі порівняння 3 (10,7%) хворих відзначали зміни смаку, відсутність апетиту, нудоту в останні дні лікування; з місцевих побічних ефектів 2 (7,1%) жінки відзначали печіння після введення засобу протягом перших чотирьох днів лікування.

У 26 (92,6%) хворих основної групи (лікування Тержинаном) після курсу терапії спостерігався виражений позитивний клінічний ефект, що визначалося зникненням скарг, патологічного характеру виділень з піхви, нормалізацією цитологічної картини мазків, покращанням загального самопочуття. Позитивний мікробіологічний ефект з відсутністю виявлення *M.hominis*, *Gardnerella* vag., *Trichomonas* vag., який зберігався протягом наступних двох місяців спостереження, було досягнуто у 27 (96,4%) випадках. Без додаткового призначення протигрибкових препаратів був досягнутий позитивний ефект (відсутність виділення *Candida* spp.) в 11 з 13 (84,6%) пацієнток основної групи зі змішаним бактеріально-кандидозним вагінітом проти 6 з 11 (54,5%) пацієнток у групі порівняння ($p<0,05$).

Сравнительное исследование эффективности топической терапии комбинированными препаратами смешанных вагинитов, ассоциированных с цервицитом
В.И. Пирогова, С.А. Шурпак, Ю.Р. Фейта, М.И. Малачинская, Н.М. Кузь

Цель исследования: повышение эффективности локальной терапии рецидивирующих неспецифических вагинитов, ассоциированных с цервицитом, у женщин репродуктивного возраста на основе сравнительной оценки комбинированных препаратов Тержинан и Нео-Пенотран Форте.

Материалы и методы. В проспективное открытое сравнительное исследование были включены 56 женщин в возрасте $27,5\pm 2,8$ года с рецидивирующими неспецифическими вагинитами и цервицитом, которые были рандомизированы на основную группу и группу сравнения. Пациенткам основной группы ($n=28$) назначали препарат Тержинан (по 1 вагинальной таблетке вечером, перед сном, в течение 10 дней).

Незважаючи на відсутність другого етапу відновлення мікрофлори піхви, що у даному дослідженні не передбачалось, бажана ефективність лікування була досягнута. Виразеним позитивним ефектом лікування в основній групі слід вважати самостійне відновлення пулу лактобацил до титру 10^7-10^9 КУО у 17,9% пацієнток з відсутністю виявлення лактобактерій до лікування та зростання частоти виділення лактобактерій до титру 10^7-10^9 КУО з 57,1% до 82,1% у жінок з вихідним зниженим пулом лактобацил ($<10^6$ КУО). Отримані результати свідчать, що за наявності хронічного ускладненого перебігу змішаних вагінітів з розвитком цервіциту, відновлення достатньої кількості лактобактерій є сповільненим і може вимагати додаткового контролю та застосування топічної пробіотичної терапії.

Подібний ефект у групі порівняння не спостерігався, що вимагало у подальшому додаткового проведення пробіотичної системної і топічної терапії.

Краща суб'єктивна оцінка пацієнток базувалась на швидкості досягнення позитивного ефекту ($6,25\pm 0,86$ доби в основній групі і $8,96\pm 0,55$ доби у групі порівняння; $p<0,05$) та тривалості збереження позитивного ефекту. Під час контрольного обстеження через 2 міс в основній групі тільки 1 (3,6%) пацієнтка відзначила появу надмірних виділень без наявності інших скарг, а у групі порівняння 5 (17,9%) жінок відзначили наявність виділень, періодичного свербіжу, що можна трактувати як прояви недостатньої ефективності ерадикації *Candida* spp.

Отже, при порівняльному вивченні результатів застосування Тержинану і Нео-Пенотрану Форте у режимі монотерапії у пацієнток із запальними захворюваннями нижнього відділу статевих органів виявлено вищу клінічну і мікробіологічну ефективність Тержинану, що узгоджується з результатами інших дослідників [4, 6, 9, 15].

ВИСНОВКИ

1. Тержинан є високоефективним препаратом під час лікування змішаних вагінітів, що ускладнились розвитком цервіциту: 96,4% мікробіологічної і 92,6% клінічної ефективності при оптимальному десятиденному курсовому застосуванні.

2. При порівняльному вивченні результатів застосування Тержинану і Нео-Пенотрану Форте у режимі монотерапії у пацієнток із запальними захворюваннями нижнього відділу статевих органів встановлено вищу клінічну і мікробіологічну ефективність Тержинану, що узгоджується з результатами інших дослідників.

3. Виразеним позитивним ефектом лікування в основній групі слід вважати самостійне відновлення пулу лактобацил.

В групу порівняння вошли 28 пацієнток, получавших Нео-Пенотран Форте (по 1 вагинальному суппозиторию вечером, перед сном, в течение 10 дней), один вагинальный суппозиторий которого содержит 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола нитрата. Комплексное клинико-параклиническое обследование включало определение состояния микробиоты влагалища с использованием параллельно нескольких методов: бактериоскопии мазков из влагалища, окрашенных по Граму, бактериологического экспресс-метода с использованием AFGENITAL SYSTEM (Liofilchem®, Италия), ПЦР в режиме реального времени (Флороценоз) с детекцией антигенов хламидий, вируса простого герпеса, папилломавируса человека, трихомонад.

Результаты. Основной причиной обращения пациенток были обильные патологические выделения из половых путей (73,2%), зуд (37,5%) и жжение (23,2%) в области наружных половых органов, боль при половом акте (8,9%), при этом 33,9% женщин выражали сочетанные жалобы. Обращала на себя внимание повышенная частота дисгормональной патологии среди женщин с рецидивирующими цервицо-вагинальными инфекциями. У обследованных женщин диагностированы лейомиома матки (28,6%),

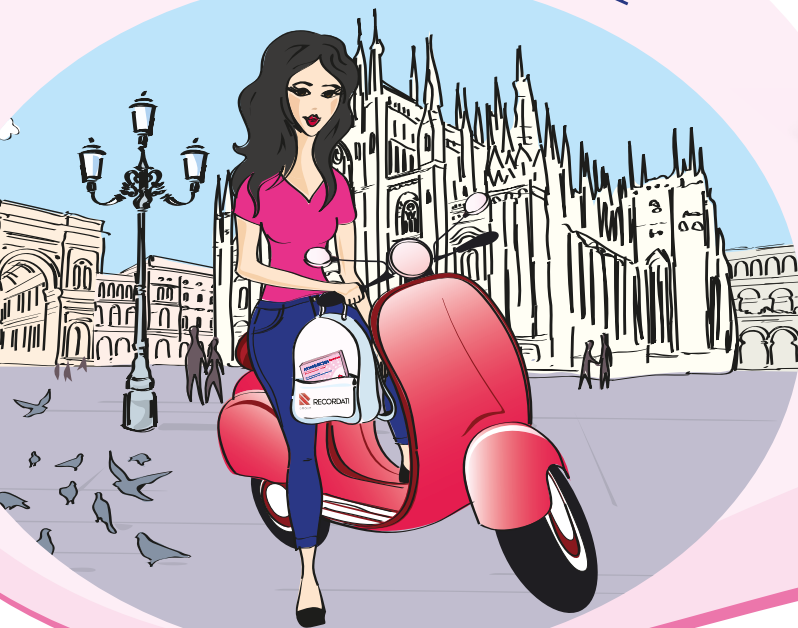


ТЕРЖИНАН



Широкий спектр дії
для ефективного лікування
вагініту

ЛОМЕКСИН®



Ефективне лікування
вагінального кандидозу

Інформація про лікарські засоби для професіоналів сфери охорони здоров'я. Тержинан, таблетки вагінальні. Р.п. в Україні №UA/8116/01/01, термін дії необмежений. **Характеристика і лікувальні властивості.** Тержинан застосовується для лікування вагініту, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі: бактеріальних вагінітів, спричинених банальною піогенною мікрофлорою; неспецифічних вагінітів, що супроводжуються десквамативними виділеннями; трихомоназу піхви; вагінітів, спричинених грибами роду *Candida*; вагінітів, спричинених змішаною інфекцією (трихомонадами, анаеробною інфекцією та дріжджоподібними грибами). Тернідазол чинить трихомонацидну дію, активний відносно анаеробних бактерій, у т.ч. гарднерел. Неоміцину сульфат – антибіотик широкого спектра дії з групи аміноглікозидів. Ністатин – протигрибковий антибіотик з групи полієнів, активний відносно грибів роду *Candida*. Преднізолон – глюкокортикоїд, має виразану протизапальну дію. Склад ексципієнтів дозволяє забезпечити цілісність слизової оболонки піхви та постійне рН. **Можлива побічна дія:** кропив'янка, висипання на шкірі; печіння, біль, свербіж, подразнення у місці застосування, ерозії, підвищена чутливість; сповільнене загоєння ран та ін. Для докладної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату. **Категорія відпуску лікарського засобу.** За рецептом. **Власник реєстраційного посвідчення:** Лабораторії Бушара Рекордати, Франція. **Виробник:** Софартекс, Франція.

Ломексин®, капсули вагінальні м'які по 200 мг. Р.п. в Україні UA/6094/01/02, термін дії необмежений. **Ломексин®, капсули вагінальні м'які по 600 мг.** Р.п. в Україні UA/6094/01/01, термін дії необмежений. **Ломексин®, капсули вагінальні м'які по 1000 мг.** Р.п. в Україні UA/6094/01/03, термін дії необмежений. **Ломексин®, крем вагінальний 2%.** Р.п. в Україні UA/6094/03/01, термін дії необмежений. **Характеристика та лікувальні властивості.** Ломексин® – протигрибковий засіб широкого спектра дії. Капсули вагінальні м'які по 200 мг, 600 мг та 1000 мг, а також крем вагінальний застосовуються для лікування генітального кандидозу (молочниця): вульвовагінітів, кольпітів, змішаних інфекцій слизових оболонок статевих шляхів. Капсули вагінальні м'які по 1000 мг застосовуються також для лікування інфекцій, викликаних *Trichomonas vaginalis*, та змішаних інфекцій (*Trichomonas + Candida*). Препарати виявляють високу фунгістатичну та фунгіцидну активність відносно дерматофітів (усі види *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), *Candida albicans*, *Pityrosporum* та інших грибових інфекцій шкірних покривів та слизових оболонок. Препарати чинять антибактеріальну дію відносно грам-позитивних мікроорганізмів та виявляють активність відносно *Trichomonas vaginalis*. **Можлива побічна дія:** тимчасові реакції почервоніння або відчуття печіння та ін. **Категорія відпуску лікарських засобів.** За рецептом. **Власник реєстраційного посвідчення:** Рекордати Алєндт Лтд., Ірландія. **Виробник (капсули вагінальні):** Каталент Італі С.п.А., Італія. **Виробник (крем вагінальний):** Рекордати Індустрія Хіміка е Фармасевтіка С.п.А., Італія. Для докладної інформації ознайомтеся з інструкціями для медичного застосування лікарських засобів.

Затверджено до друку: липень 2018 р.

ТОВ «РЕКОРДАТІ УКРАЇНА»: вул. Глибочицька, 40,
м. Київ, 04050. Тел.: (044) 3511863.

 **RECORDATI**
GROUP

генитальный эндометриоз (19,6%), фиброзно-кистозная болезнь грудных желез (37,5%), сочетанные доброкачественные дисгормональные заболевания половых органов (14,3%). По поводу дисфункции щитовидной железы (гипотиреоз) лечение получали 21,4% пациенток. По данным комплексного обследования у всех пациенток клинических групп был диагностирован декомпенсированный дисбиоз влагалища, который проявлялся резким уменьшением количества до полного отсутствия штаммов *Lactobacillus* spp. у 39,3% пациенток и увеличением количества выделенных условно-патогенных и патогенных микроорганизмов до 10^{11} КОЕ/мл при росте количества микроорганизмов в микробных ассоциациях (от 2–3 до 5–6 условно-патогенных и патогенных возбудителей) во всех анализируемых случаях. При использовании генитальной экспресс-системы в посевах влагалищного содержимого у женщин основной группы были идентифицированы *Escherichia coli* (17,9%), *Pseudomonas* spp. (10,7%), *Gardnerella vaginalis* (39,3%), *Staphylococcus aureus* (17,9%), *Enterococcus faecalis* (25,0%), *Streptococcus* Group B (10,7%), *Candida* spp. (46,4%), *Mycoplasma* spp./*Ureaplasma* ur. в титре $>10^5$ (14,0%). В группе сравнения спектр выявленных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов достоверно не отличался от данных основной группы.

Comparative study of the efficacy of topical therapy of mixed vaginitis associated with cervicitis by combined medications

V.I. Pyrova, S.O. Shurpyak, Yu.R. Fayta, M.Y. Malachinska, N.M. Kuz

The objective: to increase the effectiveness of local therapy for recurrent nonspecific vaginitis associated with cervicitis in women of reproductive age on the basis of a comparative evaluation of combined drugs Terzhinan and Neo Penotran Forte.

Materials and methods. A prospective, open comparative study included 56 women aged 27.5 ± 2.8 years with recurrent nonspecific vaginitis and cervicitis who were randomized to the main group and comparison group. Patients of the main group ($n=28$) received the drug Terzhinan® (1 vaginal tablet in the evening, before bed, for 10 days).

The comparison group included 28 patients who received Neo-Pentran Forte (1 vaginal suppository in the evening, before bedtime, for 10 days), one vaginal suppository containing 750 mg of metronidazole and 200 mg of miconazole nitrate. The complex clinical-paraclinical examination included the determination of the state of the vaginal microbiota using several methods in parallel: a bacterioscopy of vaginal smears stained by Gram, a bacteriological rapid method using AFGENITAL SYSTEM (Liofilchem®, Italy), real-time PCR (Fluorocensis) with detection antigens of chlamydia, herpes simplex virus, human papillomavirus, trichomonads.

Results. The main reason for the treatment of patients were abundant pathological discharge from the genital tract (73.2%), pruritus (37.5%) and burning (23.2%) in the vulva, pain during sexual intercourse (8.9%), while 33.9% of women expressed combined complaints. Attention was drawn to the significant frequency of dyshormonal pathology among women with recurrent cervico-vaginal infections. In the examined women, uterine leiomyoma was diagnosed (28.6%), genital endometriosis (19.6%), fibrocystic breast disease (37.5%), combined benign dyshormonal diseases of the genital organs (14.3%).

У 92,6% больных основной группы наблюдался выраженный положительный клинический эффект, а положительный микробиологический эффект был достигнут в 96,4% случаев, который сохранялся в течение следующих двух месяцев наблюдения. Без дополнительного назначения противогрибковых препаратов был достигнут положительный эффект у 84,6% пациенток основной группы со смешанным бактериально-кандидозным вагинитом – против 54,5% в группе сравнения.

Выраженным положительным эффектом лечения в основной группе следует считать самостоятельное восстановление пула лактобацилл до титра 10^7-10^9 КОЕ/мл у 17,9% пациенток с отсутствием выявления лактобактерий до лечения. Подобный эффект в группе сравнения не наблюдался.

Заключение. При сравнительном изучении результатов применения препаратов Тержинан и Нео-Пенотран Форте в режиме монотерапии у пациенток с воспалительными заболеваниями нижнего отдела половых органов (неспецифический рецидивирующий вагинит и цервицит) установлена высокая клиническая и микробиологическая эффективность Тержинана.

Ключевые слова: смешанные вагиниты, цервицит, Тержинан, Нео-Пенотран Форте.

About 21.4% of patients treatment of thyroid gland dysfunction (hypothyroidism). According to the comprehensive examination, in all patients of clinical groups, decompensated vaginal dysbiosis was diagnosed, which was manifested by a sharp decrease in the absence of *Lactobacillus* spp strains in 39.3% of patients and an increase in the number of isolated opportunistic and pathogenic microorganisms to 10^{11} CFU/ml with an increase in the number of microorganisms in microbial associations (from 2–3 to 5–6 conditionally pathogenic and pathogenic pathogens) in all the cases analyzed. When using the genital express system in vaginal contents, women of the main group identified *Escherichia coli* (17.9%), *Pseudomonas* spp. (10.7%), *Gardnerella vaginalis* (39.3%), *Staphylococcus aureus* (17.9%), *Enterococcus faecalis* (25.0%), *Streptococcus* Group B (10.7%), *Candida* spp. (46.4%), *Mycoplasma* spp./*Ureaplasma* ur. in the title $> 10^5$ (14.0%). In the comparison group, the spectrum of detected pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms did not differ significantly from the data of the main group.

92.6% of patients in the main group had a pronounced positive clinical effect, and a positive microbiological effect was achieved in 96.4% of cases that persisted during the next two months of follow-up. Without additional prescription of antifungal agents, a positive effect was achieved in 84.6% of patients in the main group with mixed bacterial-candidiasis vaginitis at 54.5% in the comparison group.

The independent recovery of the lactobacilli pool to a titer of 10^7-10^9 CFU/ml in 17.9% of patients with a lack of detection of lactobacilli before treatment. A similar effect was not observed in the comparison group.

Conclusion. In a comparative study of the results of the use of Terzhinan and Neo-Penotran Forte in monotherapy in patients with inflammatory diseases of the lower genitalia (nonspecific recurrent vaginitis and cervicitis), the high clinical and microbiological efficacy of Terzhinan has been demonstrated.

Key words: mixed vaginitis, cervicitis, Terzhinan, Neo-Penotran Forte.

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

Шурпяк Сергей Александрович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

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

Кузь Наталия Николаевна – КЗ ЛОР «Львовский областной центр репродуктивного здоровья населения», 79010, г. Львов, ул. Короленко, 9

Малачинская Мария Иосифовна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (0322) 75-76-32

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Довлетханова ЭР, Абакарова ПР. Возможности комплексного лечения хронических цервицитов. *Акушерство и гинекология*. 2012; 4-1: 83–86.
2. Дубоссарская ЮА, Дубоссарская ЗМ. Тержинан – препарат выбора при лечении бактериального вагиноза. *Здоровье женщины*. 2012; 6 (72): 147-152.
3. Жаркин НА, Лемякина ЕВ, Бурова НА. Комплексное лечение неспецифических цервицитов у нерожавших женщин. *Лекарств. вестн*. 2012; 8:35–39.
4. Каратюк ТИ. Опыт применения комбинированного препарата, содержащего неомицин, нистатин, преднизолон, тернидазол, при лечении воспалительных заболеваний нижнего отдела гениталий у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012; 6: 76-80.
5. Летяева ОИ, Зиганшин ОР. Значение локальной терапии в коррекции микробиоценоза генитального тракта у женщин репродуктивного возраста. *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2014, 2: 35-40.
6. Мороз ВА. Фармакологические аспекты использования комбинированных противомикробных средств в лечении инфекций женской половой сферы. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2010; 1-2: 184-191.
7. Прилепская ВН, Анкирская АС, Байрамова ГР. [и др.] Эффективность и приемлемость комбинированной терапии хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология*. 2007; 6: 53-55.
8. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 232.
9. Ромашенко ОВ, Лебедь ЛА, Яковенко ЛФ. [и др.] Переоценка подходов к диагностике и лечению воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных микст-инфекцией. *Здоровье женщины*. 2009; 5: 161-168.
10. Савичева АМ, Тагильская НИ, Шипицына ЕВ, Воробьева НЕ. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. Особенности диагностики и терапии. *Акушерство и гинекология*. 2017; 5: 24-31.
11. Сергиенко ВИ, Бондарева ИБ. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – С. 256.
12. Серов ВН. Рациональная терапия влагалищных инфекций. *Гинекология*. 2005; 7: 115-118.
13. Сидорова ИС, Боровкова ЕИ. Результаты сравнительного исследования эффективности применения препаратов местного действия в терапии неспецифических воспалительных заболеваний влагалища. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007; 3: 63-66.
14. Современная диагностика и лечение вагинальных инфекций в практике амбулаторного приема. Новое в практике врача. II Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии. Московские чтения». Эффективная фармакотерапия. 2017, 26: 46-50.
15. Сравнительная оценка активности составляющих препаратов Полижинакс и Тержинан *in vitro* (отчет об исследовании, проведенном в лаборатории Nosocotech (Лион, Франция), 15 декабря 2011 г.). *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2012; 3 (54): 44-46.
16. Donders G, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG*, 2011, 118 (10): 1163-1170.
17. Sherrard J, Donders G, White D, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Intern. J. STD & AIDS*. 2011; 22 (8): 421-429.

Статья поступила в редакцию 23.07.2018

Анатомо-функціональний стан органів малого таза у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників

Г.В. Стрелко

МЦ «Родинне джерело»

Мета дослідження: вивчення анатомо-функціонального стану матки та яєчників у жінок зі зниженою оваріальною відповіддю на стимуляцію в програмах ДРТ.

Матеріали та методи. Визначали анатомічні особливості та функціональні властивості матки та яєчників у жінок-«поганих відповідачів» для виключення клінічно значущої гінекологічної патології, що б впливала на успішність програм ЕКЗ. Проводили ультразвукове сканування з вивченням топографії, розмірів, контурів, ехоструктури матки та її придатків та визначенням об'єму яєчників і кількості антральних фолікулів. Кровообіг у судинах строми яєчників, який вважається важливим критерієм для визначення ймовірної оваріальної відповіді, оцінювали за допомогою кольорового доплерівського картування.

Результати. У пацієнок-«поганих відповідачів» фіксували дещо менший об'єм яєчників та зменшену кількість антральних фолікулів, що може пояснюватися перенесеними оперативними втручаннями за типом резекції яєчників та видалення кістозних утворень в анамнезі. Крім того, при переході від фолікулінової до лютеїнової фази не відбувається зниження величин судинного опору в інтраоваріальних судинах домінуючого фолікула, що сповільнює процес овуляції та знижує ймовірність запліднення в умовах підвищеного судинного опору.

Заключення. Ультразвукове сканування органів малого таза та доплерометричне дослідження перифолікулярного кровотоку дозволяє ґрунтовно підійти як до оцінювання оваріальної відповіді, так і готовності ендометрія до імплантації, що диктує необхідність індивідуального вибору преекспозиційної підготовки та лікувальних програм ДРТ.

Ключові слова: анатомо-функціональний стан, органи малого таза, оваріальний резерв, перифолікулярний кровотік, жінки-«погані відповідачі».

Комплексне застосування сучасних діагностичних методів (ендоскопічних, ультразвукових, гормональних, імунологічних, генетичних) на етапі обстеження подружньої пари дозволяє встановити основні причини інфертильності [4, 10]. На думку фахівців [2, 3, 8], провідним фактором жіночої безплідності залишається трубно-перитонеальний, зумовлений непрохідністю чи відсутністю маткових труб або вираженим спайковим процесом у малому тазі (60–70%). Друге місце посідає ендокринна форма безплідності, яка пов'язана з ановуляцією (20–25%). У 5–20% випадків причину інфертильності визначити не вдається – це так звана ідіопатична безплідність. Дана ситуація пов'язана з неможливістю виявити всі порушення репродуктивної системи сучасними методами діагностики [4].

Ультразвукове обстеження за рахунок вдосконалення методик дослідження, дозволяючи неінвазивно проводити візуальний та кількісний аналіз функціонального стану репродуктивних органів малого таза, представляє суттєві можливості у діагностиці структурних змін внутрішніх статевих

органів та оцінюванні оваріального резерву у жінок з безплідністю, зокрема, із зниженою відповіддю на стимуляцію [1, 5, 9]. Висока інформативність та доступність ультразвукового обстеження у пацієнок з безплідністю забезпечує окрім вивчення оваріального резерву за допомогою підрахунку кількості антральних фолікулів та визначення об'єму яєчників як одних з основних показників прогнозування оваріальної відповіді виключити або підтвердити морфологічні зміни статевих органів, ступінь пошкодження органу та залучення прилеглих структур [6, 7].

Мета дослідження: вивчення анатомо-функціонального стану матки та яєчників у жінок зі зниженою оваріальною відповіддю до вступу у програму контрольованої стимуляції яєчників для виключення клінічно значущої гінекологічної патології, що б впливала на успішність програм ЕКЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено обстеження 278 жінок (основна група) з безплідністю та зниженою відповіддю на стимуляцію під час застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Показаннями до включення жінок у дослідження була наявність мінімум двох з наступних критеріїв бідної оваріальної відповіді:

- попереднього епізоду поганої відповіді при застосуванні ДРТ (менше 3 ооцитів) зі стандартною дозою гонадотропінів;
- аномального резерву яєчників з кількістю антральних фолікулів менше 5–7 або рівнем антимюллерова гормону менше 0,5–1,2 нг/мл;
- наявності старшого репродуктивного віку;
- інших факторів ризику поганої оваріальної відповіді (операції на яєчниках, хіміотерапія, променева терапія, аутоімунні фактори).

З дослідження були виключені жінки з:

- аномальним каріотипом,
- гострими запальними захворюваннями будь-якої локалізації на початок лікувальної програми ДРТ,
- вродженими вадами розвитку або набутими деформаціями порожнини матки, за яких неможлива імплантація ембріона(-ів) та виношування вагітності,
- доброякісними пухлинами матки, що деформують порожнину матки та (або) вимагають оперативного лікування,
- злоякісними новоутвореннями будь-якої локалізації.

До контрольної групи увійшли 93 пацієнтки з безплідністю.

Ультразвукове сканування проводили на апаратах PHILIPS ATL-HDI 4000, PHILIPS HD 11-XE. Ехографічно визначали топографію, розміри, контури, ехоструктуру матки та її придатків з визначенням об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів, товщини та структури ендометрія. Ехографію під час первинного обстеження проводили у ранню фолікулярну фазу циклу, у процесі подальшого спостереження – за показаннями. Протягом менструального циклу за допомогою кольорної доплерометрії, шляхом вимірювання індексів резистентності (IP),

Анатомічні особливості тіла матки та шийки матки жінок груп дослідження, абс. число (%)

Ознака	Група хворих	
	Основна, n=278	Контрольна, n=93
Положення тіла матки:		
– anteflexio	198 (71,2)*	72 (77,4)
– retroflexio	80 (28,8)*	21 (22,6)
Форма тіла матки:		
– звичайна	217 (78,1)*	79 (84,9)
– фіброматозно змінена	61 (21,9)*	14 (15,1)
Стан міометрія:		
Ехоструктура:		
– не змінена	199 (71,6)*	75 (80,6)
– змінена	79 (28,4)*	18 (19,4)
Границі (чіткі, рівні)	220 (79,2)*	84 (90,4)
Границі (нечіткі, нерівні)	58 (20,8)*	9 (9,6)

Примітка: * – Основна група щодо контрольної групи (p<0,05).

Таблиця 2

Анатомічні особливості яєчників у жінок груп дослідження

Характеристика	Основна група, n=278			Контрольна група, n=93		
	29–35 років	36–41 рік	42–46 років	24–28 років	29–35 років	36–41 рік
Об'єм яєчників, см ³	5,3±1,1*	4,8±1,5*	3,9±1,3	6,8±1,6	5,9±1,3	5,1±1,1

Примітка: * – Основна група щодо контрольної групи (p<0,05)

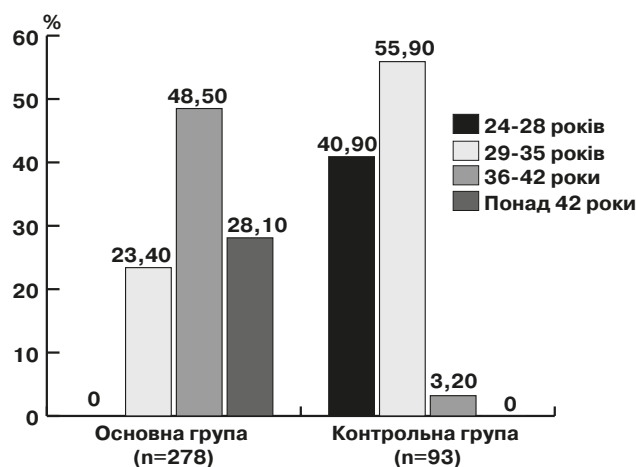
пульсаційних індексів (ПІ) та пікової систолічної швидкості оцінювали кровообіг у судинах строми яєчників, який вважається важливим критерієм для визначення ймовірної оваріальної відповіді.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнок, що лікувалися з приводу безплідності, в основній групі становив 38,6±3,9 року, а саме: віком 29–35 років – 65 (23,4%), 36–42 роки було 135 (48,5%) жінок та віком понад 42 роки – 78 (28,1%), тоді як у контрольній групі спостерігалася деяка відмінність у віковому розподіленні. Так, середній вік пацієнок групи контролю був 29,2±2,8 року, а саме: віком 29–35 років – 52 (55,9%), 36–42 роки – 3 (3,2%) пацієнтки та 38 (40,9%) жінок були віком 24 – 28 років. Тобто переважна більшість жінок основної групи була представлена пацієнками пізнього репродуктивного віку, що є одним з основних критеріїв поганої відповіді на стимуляцію (мал. 1).

Установлені загальні анатомічні особливості матки в обстеженого контингенту жінок представлені у табл. 1.

Так, у жінок обох досліджуваних груп переважало положення матки в anteflexio – 198 (71,2%) випадків в основній групі та 72 (84,8%) – у контрольній. Положення матки в retroflexio фіксували у 80 (28,8%) пацієнок основної групи та у 21 (22,6%) жінок групи контролю. Звичайну форму тіла матки встановлено у 217 (78,1%) випадках у пацієнок «поганих відповідачів» та 79 (84,9%) жінок контрольної групи. У жінок основної групи відсоток фіброматозно зміненої матки становив 21,9% – 61 пацієнтка, а у жінок контрольної групи – 15,1% – 14 випадків. Стан міометрія у жінок досліджуваних груп у більшості випадків був незмінений – 199 (71,6%) в основній групі та 75 (80,6%) випадків у контрольній групі. При цьому нечіткі, нерівні межі міометрія діагностували значно частіше у пацієнок основної групи – 58 (20,8%) проти 9 (9,6%) у групі контролю, що можна



Мал. 1. Розподіл жінок груп дослідження за віком (p<0,05).

пов'язати зі значно частішими випадками наявності фіброміом невеликих розмірів та аденоміозу у жінок «поганих відповідачів».

Ураховуючи достатньо широкий віковий діапазон обстежених жінок та значущість віку як предиктора функціонального стану репродуктивної системи, зокрема оваріального резерву, вважали за потрібне провести аналіз анатомічних особливостей яєчників у жінок досліджуваних груп залежно від віку.

Отже, досліджуючи об'єм яєчників у жінок з безплідністю обох досліджуваних груп встановлено поступове зменшення цього показника з віком, а саме – у жінок «поганих відповідачів» у віці 29–35 років середній об'єм яєчників становив 5,3±1,1 см³, у віці 36–42 років – 4,8±1,5 см³ та в 42–46 років – 3,9±1,3 см³. При цьому порівняно з пацієнтками з безплід-

Анатомічні особливості яєчників у жінок досліджуваних груп

Характеристика	Основна група, n=278			Контрольна група, n=93		
	29–35 років	36–41 рік	29–35 років	36–41 рік	29–35 років	36–41 рік
Кількість антральних фолікулів	5,4±1,2*	4,5±1,7*	3,7±1,4	8,4±1,5	7,6±1,2	3,9±1,2

Примітка: * – Основна група щодо контрольної групи (p<0,05)

ністю групи контролю спостерігається статистично вірогідна різниця у бік збільшення цих показників в останніх відповідно до вікової категорії з аналогічною тенденцією згідно з віком – 6,8±1,6 см³, 5,9±1,3 см³ та 5,1±1,1 см³ відповідно віковому розподілу (табл. 2).

Щодо кількості антральних фолікулів (КАФ), то їхня кількість також корелювала з віком пацієнток. Отже, у жінок основної групи у віці 29–35 років середня КАФ становила 5,4±1,2, причому КАФ більше 5 мали 34 (12,2%) пацієнтки, у віці 36–41 рік середня кількість фолікулів була 4,5±1,7 у 96 (34,5%) випадках – менше 5 та у віковій групі 42–46 років середня кількість фолікулів становила 3,7±1,4 у 75 (27,6%) випадках. Щодо жінок групи контролю, то в них реєстрували статистично достовірно більшу КАФ у відповідних вікових групах проти жінок основної групи – 8,4±1,5 у віці 24–28 років, 7,6±1,2 у віці 29–35 років та 3,9±1,2 у віці 32–41 рік, при цьому також спостерігалось зменшення кількості фолікулів з віком. Отже, КАФ більше 5 у віці 24–28 років фіксували у 36 (38,7%) жінок контрольної групи, у віці 29–36 років – у 27 (29,0%) та у віці 36–41 рік – в 1 (1,1%) пацієнтки. Тобто у жінок групи контролю виявлено статистично достовірно більше випадків кількості фолікулів більше 5 з аналогічним зниженням відсотку з віком, як і в основній групі пацієнток (табл. 3, 4, 5).

Під час проведення ультразвукового дослідження крім визначення маркерів оваріального резерву для вибору оптимальної тактики контрольованої стимуляції яєчників звертали увагу на товщину та структуру ендометрія як показника успішності імплантації ембріона.

У жінок основної групи привертала на себе увагу варіабельність товщини ендометрія на 22–24-й дні менструального циклу. Так, у 194 (69,8%) пацієнток основної групи фіксували нормальну товщину та структуру ендометрія (М-ехо 0,91±0,15 см), у 65 (23,4%) жінок товщина ендометрія у секреторній фазі циклу була дещо меншою (М-ехо 0,76±0,01 см) та у 19 (6,8%) – перевищувала нормальні значення (М-ехо 1,6±0,2 см). При цьому у 7 (2,5%) випадках виявляли ознаки мікрополіпозу та у 4 (1,4%) – рідину у порожнині матки. У жінок групи контролю у 9 (9,6%) випадках товщина ендометрія була дещо меншою та у 5 (5,3%) – виявляли гіперплазований ендометрій (табл. 6).

Проведення ангіосканування у поєднанні з доплерометрією сьогодні має пріоритетне значення у діагностиці функціонального стану ендометрія та яєчників як при фізіологічних циклах, так і у циклах контрольованої стимуляції яєчників у програмах ДРТ. Значні біохімічні та морфологічні зміни, що відбуваються в яєчниках протягом овуляції та лютеїзації фолікула, забезпечуються відповідними характеристиками гемодинаміки у малому тазі.

У судинній сітці репродуктивної системи щомісячно відбуваються циклічні зміни. Адекватний кровообіг є необхідною умовою для їхнього нормального функціонування. Пікова систолічна швидкість (ПСШ) кровообігу у судинах строми яєчників – важливий доплерометричний критерій для оцінювання ймовірної оваріальної відповіді.

Для визначення змін гемодинаміки у матці та яєчниках протягом менструального циклу використовували трансвагінальне колірне доплерівське картування для

Таблиця 4

Кількість антральних фолікулів (КАФ) відповідно до віку у жінок основної групи (n=278), абс. число (%)

КАФ	29–35 років, n=65	36–41 рік, n=135	42–46 років, n=78
Більше 5	34 (12,2)	39 (14,0)	3 (1,1)
Менше 5	31 (11,1)	96 (34,5)	75 (27,6)

Таблиця 5

Кількість антральних фолікулів (КАФ) відповідно до віку у жінок контрольної групи (n=93), абс. число (%)

КАФ	24–28 років, n=38	29–35 років, n=52	36–41 рік, n=3
Більше 5	36 (38,7)	27 (29,0)	1 (1,1)
Менше 5	2 (2,6)	25 (26,8)	2 (2,6)

Таблиця 6

Результати ехографічного обстеження ендометрія у жінок груп дослідження, абс. число (%)

УЗ-параметри	Основна група, n=278	Контрольна група, n=93
Тонкий ендометрій	65 (23,4)*	9 (9,6)
Нормальний ендометрій	194 (69,8)*	81 (85,1)
Гіперплазований ендометрій	19 (6,8)*	5 (5,3)
Мікрополіпоз	7 (2,5)	-
Серозометра	4 (1,4)	-

Примітка. * – Основна група щодо групи порівняння (p<0,05).

якісного та кількісного оцінювання кровотоку у періовуляторному фолікулі, жовтому тілі та ендометрії у ранню фолікулярну, періовуляторну та лютеїнову фази менструального циклу.

Так, під час порівняльного аналізу показників перифолікулярного кровотоку на 2–3-й день менструального циклу виявлено, що середня величина максимальної систолічної швидкості перифолікулярного кровотоку у жінок основної групи була статистично вірогідно менше, ніж у жінок контрольної групи, та становила 8,67±0,051 см/с та 12,59±0,13 см/с відповідно по групах. Щодо ІР, то в основній групі жінок відзначали статистично вірогідну різницю величин даного показника у бік їхнього збільшення проти контрольної групи – 0,78±0,003 та 0,44±0,002 відповідно по групах. Також спостерігається збільшення ІІ у жінок «поганих відповідачів» – 1,83±0,24 порівняно з контрольною групою – 1,02±0,11 (табл. 7).

Наступне ультразвукове дослідження проводили у періовуляторну фазу циклу. Кровопостачання стінки домінуючого фолікула перед овуляцією в обстежених жінок основної групи не перевищувало 63% окружності порівняно з пацієнтками групи контролю – 75–100%. Високий рівень кровообігу створює необхідні умови для повноцінної овуляції та розвитку ооциту високої якості. Слід зазначити, що у жінок групи контролю спостерігалось суттєве підвищення систолічної швидкості кровотоку – 17,61±0,019 см/с та достовірне зниження ІР – 0,42±0,002. Щодо жінок основної групи, то у них спостерігалось незначне підвищення

Стан перифолікулярного кровотоку у фолікулінову фазу циклу у жінок груп дослідження

Показник	Основна група, n=278	Контрольна група, n=93
Максимальна систолічна швидкість, см/с	8,67±0,051*	12,59±0,13
Індекс резистентності	0,78±0,03*	0,55±0,02
Пульсаційний індекс	1,83±0,24	1,02±0,11

Примітка. * – Основна група щодо контрольної групи (p<0,05).

Стан перифолікулярного кровотоку у періовуляторну фазу циклу у жінок груп дослідження

Показник	Основна група, n=278	Контрольна група, n=93
Максимальна систолічна швидкість, см/с	10,71±0,017*	17,61±0,019
Індекс резистентності	0,56±0,003*	0,42±0,002

Примітка. * – Основна група щодо контрольної групи (p<0,05).

Стан перифолікулярного кровотоку в лютеїнову фазу циклу у жінок досліджуваних груп

Показник	Основна група, n=278	Контрольна група, n=93
Максимальна систолічна швидкість, см/с	10,4±0,041*	18,16±0,021
Індекс резистентності	0,553±0,003*	0,48±0,001

Примітка. * – Основна група щодо контрольної групи (p<0,05).

швидкості кровотоку – 10,71±0,017 см/с на тлі високих показників периферійного судинного опору – 0,56±0,003 (табл. 8).

У лютеїнову фазу циклу у контрольній групі жінок спостерігалось поступове підвищення показників систолічної швидкості кровообігу – 18,16±0,021 см/с при відносно стабільних величинах ІР – 0,48±0,001, у той час як у жінок основної групи спостерігалось зниження систолічної швидкості кровотоку – 10,4±0,041 см/с відповідно на тлі достовірно підвищених показників ІР – 0,553±0,003 (табл. 9).

Кровотік у гілках маткових артерій оцінювали шляхом вимірювання ІР та ПІ. Вивчаючи кровообіг у судинах матки жінок основної групи, було виявлено достовірне зниження показників кровотоку у всіх гілках маткової артерії. Так, спостерігалось вірогідне зростання ІР не лише у маткових артеріях, а також і в аркуатних, спіральних, радіальних та базальних артеріях. Водночас спостерігалось вірогідне зростання показника співвідношення S/D в усіх гілках маткових артерій. При цьому у жінок-«поганих відповідачів» у більшості випадків кровотік у спіральних артеріях не відзначали, в той час як у групі контролю кровотік у самих дистальних гілках маткових артерій (у спіральних артеріях) спостерігався (табл. 10).

Отже, доплерометричне дослідження перифолікулярного кровотоку та кровотоку у гілках маткових артерій дозволяє ґрунтовно підійти як до оцінювання оваріальної відповіді, так і готовності ендометрія до імплантації, що диктує необхідність індивідуального вибору прееконтрацепційної підготовки та лікувальних програм ДРТ, адже саме адекватний артеріальний кровообіг є основним моментом, необхідним для забезпечення повноцінних умов для майбутнього запліднення.

ВИСНОВКИ

1. У жінок зі зниженою оваріальною відповіддю яєчників на стимуляцію переважає положення матки в anteflexio – 198 (71,2%), звичайна форма тіла матки – у 217 (78,1%) випадках, фіброматозно змінена матка спостерігалась у 21,9% випадків, з незміненим станом міометрія – у 199 (71,6%) випадків, при цьому нечіткі, нерівні межі міометрія діагностували у 58 (20,8%) пацієнток, що можна

Показники кровотоку в артеріях матки у жінок груп дослідження

Показники кровотоку в артеріях матки		Група обстежених жінок	
		Основна, n=278	Контрольна, n=93
Маткові артерії	ІР	0,751±0,004*	0,66±0,003
	ПІ	2,68±0,003*	1,87±0,023
	S/D	7,87±0,033*	7,12±0,052
Аркуатні артерії	ІР	0,74±0,003*	0,66±0,005
	ПІ	1,58±0,003*	1,36±0,003
	S/D	3,88±0,008*	3,14±0,012
Радіальні артерії	ІР	0,67±0,002*	0,59±0,002
	ПІ	1,25±0,005*	0,91±0,003
	S/D	3,82±0,005*	2,47±0,005
Базальні артерії	ІР	0,57±0,003*	0,49±0,003
	ПІ	0,89±0,003*	0,67±0,003
	S/D	2,73±0,044*	1,79±0,004
Спіральні артерії	ІР	Відсутній	0,39±0,006
	ПІ	Відсутній	0,58±0,003
	S/D	Відсутній	1,77±0,002

Примітка. * – Основна група щодо контрольної групи (p<0,05).

пов'язати зі значно частішими випадками наявності фіброміом невеликих розмірів та аденоміозу у жінок-«поганих відповідачів».

2. У пацієнток-«поганих відповідачів» фіксували дещо менший об'єм яєчників та зменшену кількість антральних фолікулів, що може пояснюватися перенесеними оперативними втручаннями за типом резекції яєчників і видалення кістозних утворень в анамнезі та їхньою більш старшою віковою категорією. Усе це є прогностичною ознакою поганої відповіді на контрольовану стимуляцію яєчників при залученні у програму ДРТ.

3. У жінок-«поганих відповідачів» за даними доплерометричного дослідження кровотоку під час переходу від фолікулінової до лютеїнової фази не відбувається зниження

величин судинного опору в інтраоваріальних судинах домінуючого фолікула. У разі бідної оваріальної відповіді спостерігаються достовірно високі значення індексів резистентності, які залишаються стабільно високими протягом усього

циклу, та середня пікова систолічна швидкість стромальних артерій у 2 рази нижча, що сповільнює процес овуляції та знижує ймовірність запліднення в умовах підвищеного судинного опору.

Анатомо-функциональное состояние органов малого таза у женщин со сниженным ответом на стимуляцию яичников

Г.В. Стрелко

Цель исследования: изучение анатомо-функционального состояния матки и яичников у женщин со сниженным овариальным ответом на стимуляцию в программах ВРТ.

Материалы и методы. Определяли анатомические особенности и функциональное состояние матки и яичников у женщин-«плохих ответчиков» для исключения клинически значимой патологии, которая бы влияла на успешность программ ВРТ. Проводили ультразвуковое сканирование с изучением топографии, размеров, контуров, эхоструктуры матки и ее придатков и определением объема яичников и количества антральных фолликулов. Кровоток в сосудах стромы яичников как одного из основных критериев определения возможного овариального ответа оценивали при помощи цветового доплеровского картирования.

Результаты. У пациенток-«плохих ответчиков» имеет место несколько меньший объем яичников и уменьшение количество антральных фолликулов, что можно объяснить перенесенными оперативными вмешательствами по типу резекции яичников и удаления кистозных образований в анамнезе. Кроме того, при переходе от фолликулиновой к лютеиновой фазе не происходит снижения величин сосудистого сопротивления доминантного фолликула, что замедляет процесс овуляции и снижает вероятность оплодотворения в условиях повышенного сосудистого сопротивления.

Заключение. Ультразвуковое сканирование органов малого таза и доплерометрическое исследование перифолликулярного кровотока позволяет основательно подойти как к оценке овариального ответа, так и к готовности эндометрия к имплантации, что диктует необходимость индивидуального выбора преемственной подготовки и лечебных программ ВРТ.

Ключевые слова: анатомо-функциональное состояние, органы малого таза, овариальный резерв, перифолликулярный кровоток, «плохие ответчики».

Anatomo-functional state of organs of small tangs in poor responders

G.V. Strelko

The objective: study of the anatomical and functional status of the uterus and ovaries in poor responders in ART programs.

Materials and methods. Determination of the anatomical features and functional status of the uterus and ovaries in «poor responders» to exclude a clinically significant pathology that would affect the success of the ART program was performed by ultrasound scanning with the study of topografs, sizes, contours, echostructure of the uterus and ovary and determination of the volume of the ovaries and the number of antral follicles. Blood flow in the vessels of the stroma of the ovaries, as one of the important criteria for assessing the possible ovarian response, was assessed using color Doppler mapping.

Results. «Poor responders» patients have a smaller size of ovaries and a reduced number of antral follicles, which can be explained by the surgical interventions carried out according to the type of ovarian resection and the cysts removal. In addition, during the transition from the follicular to luteal phase, there is no decrease in the vascular resistance of the dominant follicle, which slows the process of ovulation and reduces the likelihood of fertilization in conditions of increased vascular resistance.

Conclusion. Ultrasound examination of the uterus and ovaries and doplerometric investigation of peryfollicular blood flow allows us to thoroughly approach both the evaluation of the ovarian response and the endometric readiness for implantation, which dictates the need for an individual selection of preconceptional preparation and treatment programs for ART.

Key words: anatomical and functional state, pelvic organs, ovarian reserve, peryfollicular blood flow, poor responders.

Сведения об авторе

Стрелко Галина Владимировна – Медицинский центр «Семейный источник», 04053, г. Киев, ул. Кудрявская, 31-33; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 547-66-65. E-mail: gstrelko@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александрова Н.В. Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (обзор литературы) / Н.В. Александрова, Л.А. Марченко // Проблемы репродукции. – 2007. – № 2. – С. 22–29.
2. Апресян С.В. Оптимизация восстановления фертильности у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 24 с.
3. Аксененко В.А. Состояние репродуктивного здоровья и профилактика рецидивов у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2001. – С. 14–16.
4. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 784 с.
5. Боярский К.Ю. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины (обзор литературы) / К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков, А.С. Чукаседа // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 58, № 2. – С. 65–71.
6. Гаспаров А.С. Интраоперационная и лапароскопическая эхография в репродуктивной гинекологии: практическое пособие / А.С. Гаспаров, А. К. Хачатрян. – М.: МИА, 2013. – 72 с.
7. Судомо І.О. Синдром слабкої відповіді яєчників у циклах екстракорпорального запліднення у паєнток з аденоміозом / І.О. Судомо // Український медичний часопис. – 2005. – № 2 (46). – С. 92–101.
8. Фальконе Т. Репродуктивная медицина и хирургия / Т. Фальконе, В.В. Херд; пер. с англ. под ред. Г.Т. Сухих. – М.: Гэотар-Медиа, 2014. – 947 с.
9. Хачкузов С.Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки / Хачкузов С.Г. – СПб.: Элби, 1999. – 661 с.
10. Юзько А.М. Лечение бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в Украине / А.М. Юзько, Н.Г. Руденко // Здоровье женщины. – 2014. – № 3. – С. 153–157.

Статья поступила в редакцию 12.07.2018

Індивідуальна профілактика захворювань, що передаються статевим шляхом



✓ Діє згубно на:

- гонококи,
- бліді трепонеми,
- трихомонади,
- хламідії,
- віруси герпесу,
- імунодефіциту людини,
- дріжджові і дріжджоподібні гриби.

✓ Застосовувати не пізніше 2 годин після статевого акту.

Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить мірамістину 0,1 мг; допоміжна речовина: вода очищена. **Лікарська форма.** Розчин для зовнішнього застосування. Флакон 50 мл з уретральною насадкою. **Фармакотерапевтична група.** Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Код АТХ D08A J. **Показання:** **Дерматологія:** комплексне лікування кандидозів шкіри і слизових оболонок. **Венерологія:** індивідуальна профілактика захворювань, що передаються статевим шляхом (сифіліс, гонорея, генітальний герпес). **Спосіб застосування:** Вміст флакона за допомогою уретральної насадки вводити у сечовипускальний канал – 2-3 мл (чоловікам), 1-2 мл (жінкам), у піхву – 5-10 мл на 2-3 хвилини. Після процедури не рекомендується спорожнення сечового міхура протягом 2 годин. Обробляти шкіру внутрішньої поверхні стегон, лобка, зовнішніх статевих органів. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до мірамістину. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Дозволяється застосовувати у період вагітності

або годування груддю. **Діти.** Не застосовують у педіатричній практиці. **Побічні реакції.** В окремих випадках можливе короткочасне відчуття печіння, що зникає самостійно через 15-20 секунд і не потребує відміни препарату. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **РП МОЗ України** UA/1804/02/01 з 04.07.2016 по 04.07.2021.

Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

* За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017 www.choice-of-the-year.com.ua

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА
КОМПАНІЯ РОКУ*



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



Сучасні підходи до лабораторної діагностики і менеджменту синдрому тиреотоксикозу

В.І. Паньків

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

У статті висвітлені питання етіології, патогенезу і ранньої діагностики синдрому тиреотоксикозу, що ґрунтуються на сучасних міжнародних рекомендаціях, а також розглядаються питання диференціальної діагностики й ролі лабораторних методів у процесі менеджменту захворювань, що супроводжуються тиреотоксикозом. Докладно описана клінічна картина і надані рекомендації з проведення лікувальних заходів.

Ключові слова: тиреотоксикоз, діагностика, клініка, лікування.

Визначення, класифікація

Тиреотоксикоз – синдром, за якого спостерігаються прояви постійного надмірного вмісту тиреоїдних гормонів у крові незалежно від причини підвищення їхнього рівня. **Гіпертиреоз** – одна з форм тиреотоксикозу, яка розвивається внаслідок підвищеного синтезу і секреції гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) [1]. Гіпертиреоз характеризується нормальним або підвищеним поглинанням радіоактивного йоду ЩЗ (тиреотоксикоз з гіпертиреозом або істинний гіпертиреоз). Тиреотоксикоз без гіпертиреозу спричинений позатиреоїдними джерелами гормонів ЩЗ [2].

Епідеміологія

Поширеність тиреотоксикозу становить 0,8% у Європі і 1,3% – у США [3, 4] з перевагою серед жінок. Частота явних форм гіпертиреозу перебуває у межах від 0,5 до 0,8% у Європі і 0,5% – у США [3, 4]. В Україні (за даними МОЗ) – 0,12%. Захворюваність на тиреотоксикоз вища у йододефіцитних регіонах і знижується за умов усунення йодної недостатності [5].

Класифікація (за патогенезом) [1]

Гіперпродукція тиреоїдних гормонів (гіпертиреоз):

- а) хвороба Грейвса (дифузний токсический зоб – ДТЗ);
- б) багатовузловий токсичний зоб.

Деструктивний (тиреолітичний) тиреотоксикоз.

Медикаментозний (екзогенний) тиреотоксикоз.

Тиреотоксикоз з дифузним зобом (хвороба Грейвса, дифузний токсический зоб – ДТЗ) (код МКХ – Е 05.0) – аутоімунне захворювання, що розвивається внаслідок вироблення антитіл до рецептора тиреотропного гормону (АТ-рТТГ), клінічно проявляється ураженням ЩЗ з розвитком синдрому тиреотоксикозу у поєднанні з екстратиреоїдною патологією (ендокринна офтальмопатія, претибіальна мікседема, акропатія). Одночасне поєднання усіх компонентів системного аутоімунного процесу трапляється нечасто і не є обов'язковим для встановлення діагнозу. У більшості випадків найбільше клінічне значення при тиреотоксикозі з дифузним зобом має ураження ЩЗ.

Використання більш широкого терміну «хвороба», а не просто токсичний зоб, виправдано, оскільки більшою мірою підкреслює системність аутоімунного процесу.

Тиреотоксикоз у пацієнтів з вузловим/багатовузловим зобом (код МКХ – Е 05.1, Е 05.2) виникає внаслідок розвитку функціональної автономії вузла ЩЗ. Автономію можна визначити як функціонування фолікулярних клітин ЩЗ за відсутності головного фізіологічного стимулятора – ТТГ гіпофіза. При функціональній автономії клітини ЩЗ ви-

ходять з-під контролю гіпофіза і синтезують гормони у надмірній кількості. Процес розвитку функціональної автономії триває роками і призводить до клінічних проявів здебільшого в осіб вікової групи понад 45 років.

Стадії тиреотоксикозу

Субклінічний тиреотоксикоз (нормальні рівні вільного тироксину і трийодтироніну за зниженого рівня ТТГ гіпофіза)

Маніфестний (явний) тиреотоксикоз (підвищені рівні вільного тироксину і трийодтироніну за зниженого рівня ТТГ гіпофіза).

Діагностика

Діагноз тиреотоксикозу ґрунтується на характерній клінічній картині, лабораторних показниках: низький вміст ТТГ і високий рівень вільного тироксину (вТ₄) і вільного трийодтироніну (вТ₃) в крові. Специфічним маркером ДТЗ є АТ-рТТГ.

Клінічна діагностика тиреотоксикозу

Скарги:

- підвищена збудливість,
- емоційна лабільність,
- плаксивість,
- занепокоєння,
- порушення сну,
- метушливість,
- порушення концентрації уваги,
- слабкість,
- пітливість,
- серцебиття,
- тремтіння у тілі,
- втрата маси тіла,
- збільшення ЩЗ,
- порушення менструального циклу,
- зниження потенції,
- м'язова слабкість.

Серцеві ефекти тиреотоксикозу:

- фібриляція передсердь пароксизмального характеру за тривалого тиреотоксикозу переходить у постійну форму;
- підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень;
- за тривало існуючого тиреотоксикозу може розвинути-ся дилатаційна кардіоміопатія, яка призводить до зниження функціонального резерву серця і появи симптомів серцевої недостатності.

Розвиток функціональної автономії визначає клінічні особливості цього захворювання. У клінічній картині домінують серцево-судинні і психічні розлади: апатія, депресія, відсутність апетиту, слабкість, серцебиття, порушення серцевого ритму, симптоми недостатності кровообігу. Супутні серцево-судинні захворювання, патологія травного тракту, неврологічні розлади маскують основну причину хвороби.

Майже у 40–50% пацієнтів з ДТЗ розвивається ендокринна офтальмопатія, яка характеризується ураженням м'яких тканин орбіти: ретробульбарної клітковини, окоорухових м'язів із залученням зорового нерва і допоміжного апарату ока (повік, рогівки, кон'юнктиви, слізної залози). У хворих розвивається спонтанний ретробульбарний біль, біль під час

Рекомендації з біохімічної і морфологічної діагностики ендogenous субклінічного гіпертиреозу [6]

Діагностика субклінічного гіпертиреозу (СГ)		
Рівень I	Рівень II	Рівень III
Встановлення діагнозу СГ	Встановлення етіології СГ	Встановлення ризиків, пов'язаних із СГ, і призначення відповідного лікування
ТТГ (початковий скринінг)	УЗД ЩЗ	КТ, МРТ
vT_4 , vT_3 (якщо ТТГ низький)	Сканування ЩЗ і поглинання радіоактивного йоду (за можливості)	ЕКГ, холтер-ЕКГ, доплерівська ехокардіографія
	АТ-рТТГ	Денситометрія Сканування ЩЗ і поглинання радіоактивного йоду (за можливості)

рухів очима, еритема повік, набряк або припухлість повік, гіперемія кон'юнктиви, хемоз, проптоз, обмеження рухливості окопорохових м'язів.

Діагностика ендogenous субклінічного гіпертиреозу ґрунтується виключно на результатах лабораторних досліджень, а не на клінічних критеріях (табл. 1). Субклінічний гіпертиреоз визначається за наявності субнормального рівня ТТГ на тлі нормальних рівнів vT_4 , vT_3 . Виділяють дві категорії ендogenous субклінічного гіпертиреозу: першу – за рівня ТТГ 0,1–0,39 мМО/л і другу – за рівня ТТГ <0,1 мМО/л [6]. При цьому слід виключити причини транзиторного зниження рівня ТТГ, не пов'язані із ендogenous субклінічним гіпертиреозом (вживання пригнічуючих ТТГ препаратів, недостатність гіпофіза або гіпоталамуса, психічні хвороби і синдром еутиреоїдної патології). Хворі з первинно субнормальним рівнем ТТГ при концентрації гормонів ЩЗ у межах або на верхній межі нормального діапазону мають бути обстежені через 2–3 міс.

Діагностика тиреотоксикозу на первинному рівні (поліклінічна ланка)

Сімейний лікар (терапевт):

- повинен запідозрити тиреотоксикоз у разі скарг пацієнта на серцебиття, пітливість, тремтіння у тілі, схуднення, слабкість, дратівливість, підвищену збудливість;
- під час огляду слід звернути увагу на тремор рук, тахікардію, порушення ритму серця, дифузну пітливість, збільшення ЩЗ, зміну очей. Слід пропальпувати ЩЗ для визначення її розмірів і консистенції;
- направляє пацієнта на визначення рівня ТТГ і ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ;
- направляє пацієнта на консультацію до лікаря-ендокринолога.

Діагностика тиреотоксикозу на вторинному рівні (поліклінічна ланка)

Лікар-ендокринолог:

- підтверджує наявність симптомів тиреотоксикозу;
- при зниженому рівні ТТГ направляє пацієнта на визначення рівнів vT_4 і vT_3 , а також АТ-рТТГ і вітаміну D;
- призначає проведення ЕКГ, загального і біохімічного аналізів крові (креатинін, сечовина, іонізований кальцій, калій, білірубін, АСТ, АЛТ, глюкоза);
- за показаннями направляє на консультацію до кардіолога і офтальмолога.

Діагностика тиреотоксикозу на рівні спеціалізованого обласного (міського) стаціонару

- За наявності вузлів у тканині ЩЗ – проведення тонкоголкової пункційної біопсії і цитологічного дослідження.
- За наявності тяжких ускладнень тиреотоксикозу (фібриляції передсердь, серцевої недостатності, великих

розмірів зоба зі зміщенням органів, при ендокринній офтальмопатії тяжкого перебігу, загрози тиреотоксичного кризу) – КТ або МРТ органів ший і середостіння; холтерівський моніторинг ЧСС, ехо КГ, УЗД орбіт, КТ орбіт за наявності ендокринної офтальмопатії.

- Скерування до установ вищого рівня для дообстеження і лікування із застосуванням високотехнологічних видів медичної допомоги (оперативне лікування, лікування радіоактивним йодом; для виключення функціональної автономії проводять сцинтиграфію ЩЗ з Tc^{99m}).

Дослідження функціональної активності ЩЗ проводять на підставі визначення вмісту ТТГ і тиреоїдних гормонів у крові: vT_4 і vT_3 . Нормальний або підвищений рівень ТТГ на тлі високих показників vT_4 може свідчити про ТТГ-продукувальну аденому гіпофіза або вибіркочуву резистентність гіпофіза до тиреоїдних гормонів.

Дослідження імунологічних маркерів. Антитіла до рТТГ виявляють у 99–100% хворих на аутоімунний тиреотоксикоз. У процесі лікування або спонтанної ремісії захворювання рівень антитіл може знижуватися, вони можуть зникати або змінювати свою функціональну активність, набуваючи блокувальних властивостей. Антитіла до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) і тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) виявляють у 40–60% хворих на аутоімунний токсичний зоб. При запальних і деструктивних процесах у ЩЗ неаутоімунної природи антитіла можуть бути присутніми, але у невисоких значеннях. Рутинне визначення рівня АТ-ТПО і АТ-ТГ для діагностики ДТЗ не рекомендується. Визначення АТ-ТПО і АТ-ТГ проводять тільки для диференціального діагнозу аутоімунного і неаутоімунного тиреотоксикозу.

Методи візуалізації:

- УЗД,
- колірне доплерівське картування,
- сцинтиграфія ЩЗ,
- рентгенологічне дослідження,
- комп'ютерна томографія (КТ),
- магнітно-резонансна томографія (МРТ).

За допомогою УЗД визначають об'єм і ехоструктуру ЩЗ. У нормі об'єм ЩЗ у жінок не повинен перевищувати 18 см³, у чоловіків – 25 см³. Ехогенність залози при аутоімунному тиреотоксикозі рівномірно знижена, ехоструктура зазвичай однорідна, кровопостачання посилене.

Сцинтиграфія ЩЗ використовується для діагностики різних форм токсичного зоба. Найчастіше для сканування ЩЗ використовують ізотоп технецію – ^{99m}Tc, ¹²³I, рідше – ¹³¹I. ^{99m}Tc має короткий період напіврозпаду (6 год), що значно знижує дозу опромінення. При ДТЗ відзначають рівномірне розподілення ізотопу. При функціональній автономії ізотоп накопичує активно функціонуючий вузол, при цьому навколишня тиреоїдна тканина перебуває у стані супресії. У деяких випадках автономія може мати дифузний характер за рахунок дисемінації автономно функціонуючих ділянок по усій ЩЗ.

За накопиченням і розподілом ізотопу можна оцінити функціональну активність ЩЗ, характер її ураження (дифузний або вузловий), об'єм тканини після резекції або струмектомії, наявність ектопованої тканини. Сцинтиграфія ЩЗ показана при вузловому або багатовузловому зобі, якщо рівень ТТГ нижче норми, або з метою топічної діагностики ектопованої тканини ЩЗ або загруднинного зоба.

Диференціальну діагностику проводять у разі наявності:

- тиреотоксикозу, зумовленого деструкцією тиреоїдної тканини (тиреотоксичною фазою аутоімунного тиреоїдиту), підгострим тиреоїдитом, післяпологовим тиреоїдитом, променевим тиреоїдитом, аміодарон-індукованим тиреотоксикозом;
- тиреотоксикозу, спричиненого надмірною продукцією ТТГ внаслідок ТТГ-продукувальної аденоми гіпофіза або гіпофізарної резистентності до тиреоїдних гормонів.

Найважливішим питанням залишається з'ясування етіології тиреотоксикозу. Якщо діагноз підтверджений даними клінічної картини і первинного гормонального дослідження, з метою етіологічної діагностики залежно від ситуації слід виконати наступні дослідження: визначення АТ-рТТГ, швидкості кровотоку за допомогою УЗД, за можливості – сцинтиграфію ЩЗ.

Моніторинг лікування

Пацієнти з маніфестним тиреотоксикозом внаслідок ДТЗ отримують один з наступних варіантів лікування: тиреостатичні препарати, тиреоїдектомію, терапію радіоактивним йодом (^{131}I).

Тиреостатичні препарати

Перед початком тиреостатичної терапії пацієнтові рекомендується проведення розгорнутого клінічного аналізу крові з визначенням лейкоцитарної формули, а також печінкового профілю, що містить рівень білірубину і трансаміназ. Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою слід проводити на тлі тиреостатичної терапії у разі підвищення температури тіла і появи фарингіту. У цілому рекомендується рутинний моніторинг загального аналізу крові у всіх пацієнтів, які отримують тиреостатичну терапію.

Перед початком терапії і через 3–6 міс рекомендується визначення рівнів АТ-рТТГ з метою оцінювання ймовірності ремісії і рецидиву тиреотоксикозу.

Якщо після закінчення курсу тиреостатичної терапії у пацієнта знову розвивається тиреотоксикоз, рекомендується проведення терапії ^{131}I або тиреоїдектомії. Пролонгування терапії малими дозами тиреостатиків понад 18 міс можна рекомендувати пацієнтам, які віддають перевагу цьому варіанту лікування, ураховуючи всі його недоліки.

Терапія ^{131}I

Тест на вагітність слід провести за 48 год до призначення ^{131}I усім жінкам дітородного віку. Перед призначенням ^{131}I лікар повинен переконатися у тому, що цей тест негативний. Спостереження пацієнтів з ДТЗ протягом перших двох місяців після вживання ^{131}I передбачає визначення рівнів ТТГ, vT_4 і загального T_3 . Цей моніторинг необхідно проводити з інтервалом у 4–6 тиж протягом перших шести місяців або до того моменту, коли буде діагностований стійкий гіпотиреоз і підібрана його стабільна замісна терапія [1].

Хірургічне лікування

Перед операцією доцільно оцінити рівень іонізованого кальцію і $25(\text{OH})\text{D}$ і за наявності дефіциту чи недостатності вітаміну D призначити відповідне лікування. Якщо хірургічна операція вибрана як метод лікування ДТЗ, то операцією вибору є тиреоїдектомія. Після тиреоїдектомії рекомендується підхід для корекції порушень кальцієвого обміну: ви-

значення рівня іонізованого кальцію у поєднанні з інтактним паратгормоном. Після тиреоїдектомії призначають замісну терапію препаратами тиреоїдних гормонів, виходячи з маси тіла пацієнта (1,6 мкг/кг) і його віку. Рівень ТТГ спочатку необхідно оцінювати кожні 2 міс, аж до його стабілізації, після чого – щорічно.

Ураховуючи кореляцію між рівнем АТ-рТТГ і вмістом вітаміну D, рекомендується періодичний контроль за рівнем $25(\text{OH})\text{D}$ у процесі менеджменту ДТЗ.

Активне лікування рекомендується при *стійкому субклінічному тиреотоксикозі* та рівні ТТГ менше 0,1 мМО/л у таких ситуаціях усім пацієнтам [1]:

1. Віком понад 65 років.
2. За наявності чинників серцево-судинного ризику.
3. При захворюваннях серця та остеопорозі.
4. У жінок у постменопаузальний період, які не отримують замісної гормональної терапії або бісфосфонатів.
5. За наявності симптомів тиреотоксикозу.

У разі стійкого зниження рівня ТТГ менше 0,1 мМО/л активне лікування субклінічного тиреотоксикозу слід рекомендувати і особам віком менше 65 років, навіть за відсутності чинників ризику [1].

Вагітність і післяпологовий період

Найчастішою причиною гіпертиреозу у ранні терміни вагітності є *гестаційний тиреотоксикоз* – транзиторий стан, спричинений підвищенням рівня хоріонічного гонадотропіну (ХГ). Рецептори ТТГ чутливі до ХГ, внаслідок чого у разі підвищення рівня останнього може розвинути тиреотоксикоз. Збільшення рівня ХГ підвищує вміст vT_4 і незначне транзиторне пригнічення базального рівня ТТГ. У деяких жінок під час I триместра вагітності при субнормальних рівнях ТТГ виявляють підвищення рівня vT_4 , що характеризує розвиток гестаційного транзиторийного тиреотоксикозу.

Ріст рівня ХГ на 10 000 МО/л призводить до збільшення концентрації vT_4 на 0,6 нмоль/л і пригнічення базального рівня ТТГ на 0,1 мМО/л. Транзиторийний тиреотоксикоз часто розвивається за концентрації ХГ понад 75 000 МО/мл.

Цей стан часто асоціюється з блюванням вагітних, зменшенням маси тіла, зневодненням і кетонурією, а також розвивається при багатоплідних вагітностях, коли рівень ХГ особливо високий. Сироваткові концентрації ХГ позитивно корелюють з тяжкістю нудоти. Транзиторийний гестаційний тиреотоксикоз може розвинути і в інших випадках, коли спостерігається високий рівень ХГ, зокрема під час трофобластичної хвороби.

Діагноз гестаційного тиреотоксикозу встановлюють у разі виявлення зменшення рівня ТТГ на тлі збільшення vT_4 і виключенні інших захворювань, які супроводжуються гіпертиреозом. Оскільки гестаційний тиреотоксикоз є самостійним транзиторийним станом, терапія його полягає тільки у призначенні симптоматичного лікування (регідрація, нормалізація електролітного балансу, застосування протиблювотних засобів). Призначення антитиреоїдних препаратів при цьому не показано.

Діагностика гіпертиреозу під час вагітності ґрунтується на визначенні рівня ТТГ у поєднанні з рівнями загальних T_4 і T_3 з урахуванням того, що стандартні референсні діапазони для загальних T_4 і T_3 у II і III триместрах вагітності слід помножити на 1,5; як альтернативу визначають рівні vT_4 і загального T_3 з урахуванням триместрспецифічних референсних діапазонів [7, 8]. Якщо тиреотоксикоз виявлений у жінки репродуктивного віку, необхідно обговорити питання часу планування вагітності, оскільки тиреотоксикоз має високий ризик її ускладнень і порушень розвитку плода; у зв'язку з цим настання вагітності рекомендується відкласти аж до досягнення стійкого еутиреоїдного стану.

Лікування ДТЗ під час вагітності слід здійснювати мінімальними дозами тиреостатиків з метою підтримання рівня тиреоїдних гормонів дещо вищого від референсного діапазону (вміст загальних T_4 і T_3 у II і III триместрах у нормі в 1,5 разу вищий за показники для невагітних), при цьому рівень ТТГ залишається пригніченим. Аналогічно рівень vT_4 необхідно підтримувати дещо вищим за референсні значення. Рівень тиреоїдних гормонів слід оцінювати не менше одного разу на місяць і за необхідності змінювати дозу тиреостатика.

Вагітність є відносним протипоказанням для проведення тиреоїдектомії при ДТЗ і може розглядатися тільки в ситуації неможливості компенсації тиреотоксикозу тиреостатиками або неможливості їхнього призначення через побічні ефекти. За необхідності проведення тиреоїдектомії з приводу токсичного зоба під час вагітності за можливості оперативне лікування оптимальне у II триместрі [8].

У разі нез'ясованої етіології тиреотоксикозу під час вагітності показано визначення рівня АТ-рТТГ.

У пацієнок, які у минулому отримували радикальне лікування з приводу ДТЗ (тиреоїдектомія, терапія ^{131}I), визначення рівня АТ-рТТГ за допомогою чутливих методик необхідно у I триместрі вагітності разом з оцінюванням функції ЩЗ, а у разі високого рівня АТ-рТТГ – повторно на 18–22-у тижні вагітності.

Якщо вагітність у пацієнтки з ДТЗ настає на тлі застосування тиреостатичної терапії або ДТЗ уперше діагностований під час вагітності, рівень АТ-рТТГ слід оцінити у цей момент і, якщо він підвищений, повторно на 18–22-у тижні. Якщо на 18–22-у тижні визначається підвищення рівня АТ-рТТГ, його необхідно визначити ще раз на пізніх термінах (30–34 тиж) для того, щоб оцінити ризик розвитку неонатального транзиторного тиреотоксикозу і необхідність моніторингу новонародженого. Виключенням є жінки, у яких у минулому розвинулася ремісія ДТЗ на тлі тиреостатичної терапії і які її вже не отримують [8].

Якщо тиреотоксикоз уперше виявлений у жінки у післяпологовий період, потрібне обстеження з метою проведення диференціальної діагностики післяпологового тиреоїдиту і післяпологової маніфестації ДТЗ.

Післяпологовий тиреоїдит – це синдром транзиторної або хронічної тиреоїдної дисфункції, що виникає протягом першого року після пологів і підґрунтям якого є аутоімунне запалення ЩЗ. Післяпологовий тиреоїдит є класичним прикладом деструктивного тиреоїдиту, до якого, крім того, належать підгострий тиреоїдит де Кервена, аміодароніндукований тиреотоксикоз 2-го типу і цитокініндукований тиреоїдит, що розвивається на тлі інтерферонотерапії. Аналогом після-

пологового тиреоїдиту є так званий мовчазний (безболевий) тиреоїдит.

Для післяпологового тиреоїдиту характерні транзиторний тиреотоксикоз і транзиторний гіпотиреоз, при цьому можливий як двофазний, так і однофазний перебіг. При типовій двофазній формі розвивається транзиторний тиреотоксикоз, за яким настає відновлення функції ЩЗ, а потім – гіпотиреоїдна фаза (30% усіх випадків). Тиреотоксична фаза характеризується розвитком транзиторного тиреотоксикозу приблизно через 8–12 тиж після пологів, триває 1–2 міс і зумовлена вивільненням у кров тиреоїдних гормонів, вже синтезованих у ЩЗ.

Подальша гіпотиреоїдна фаза розвивається у середньому на 19-у тижні після пологів і триває 4–6 міс. Через 6–8 міс функція ЩЗ відновлюється. Дуже рідко гіпотиреоз передують тиреотоксикозу. У частини жінок ці дві фази розвиваються незалежно одна від одної: одна тільки тиреотоксична фаза (19–20% жінок) або одна тільки гіпотиреоїдна фаза (45–50% випадків). Тиреотоксична фаза завжди є транзиторною і пов'язана з деструкцією фолікулів ЩЗ, тому призначення тиреостатичних препаратів не потрібно. Терапія має симптоматичний характер і полягає у призначенні β -адреноблокаторів.

Аміодароніндукований тиреотоксикоз

У 2018 році Європейською тиреоїдною асоціацією (ЕТА) розроблені і опубліковані клінічні рекомендації щодо обстеження і лікування хворих з аміодаронасоційованою патологією ЩЗ (2018 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction) [9].

Розрізняють 2 основних типи аміодароніндукованого тиреотоксикозу (АмІТ): тип 1 АмІТ (АмІТ-1) і тип 2 АмІТ (АмІТ-2) (табл. 2).

АмІТ-1 – форма індукованого йодом гіпертиреозу, спричиненого неконтрольованим біосинтезом тиреоїдних гормонів автономно функціонуючою тканиною ЩЗ у відповідь на надмірне надходження йоду (зазвичай при вузловому зобі або ДТЗ).

АмІТ-2 – деструктивний тиреоїдит, який виникає, як правило, у нормально функціонуючій ЩЗ і більш поширений у регіонах з достатнім йодним забезпеченням.

Тому перед застосуванням аміодарону слід визначити увесь комплекс лабораторних методів, які характеризують стан ЩЗ.

Діагноз АмІТ зазвичай передбачає підвищені рівні vT_4 і vT_3 і знижені рівні ТТГ у сироватці крові. У деяких випадках АмІТ пов'язаний з тяжкими нетиреоїдними захворюваннями, при цьому рівень vT_3 може бути нормальним. Абсолют-

Таблиця 2

Особливості двох основних форм аміодароніндукованого тиреотоксикозу (АмІТ-1 і АмІТ-2) [9]

Показник	АмІТ-1	АмІТ-2
Основні порушення ЩЗ	Так	Зазвичай ні ^а
Колірна доплерівська сонографія	Підвищена васкуляризація	Відсутня гіперваскуляризація
Поглинання радіоактивного йоду	Низьке/нормальне або підвищене ^б	Низьке
Тиреоїдні антитіла	Позитивні, якщо АмІТ спричинений ДТЗ	Зазвичай відсутні ^с
Час виникнення після вживання аміодарону	У середньому близько 3 міс	У середньому близько 30 міс
Спонтанна ремісія	Немає	Можлива
Подальший гіпотиреоз	Немає	Можливий
Перша лінія лікування	Антигипотиреоїдні препарати	Оральні глюкокортикоїди
Подальше радикальне лікування ЩЗ	Рекомендується	Ні

Примітки: ^а – можливий зоб невеликих розмірів;

^б – у забезпечених йодом районах поглинання радіоактивного йоду завжди знижене;

^с – антитіла до ТГ і антитіла до ТПО не дозволяють встановити діагноз АмІТ-1.

ні рівні вТ₄ і вТ₃ не мають значних відмінностей при АмІТ-1 і АмІТ-2, хоча існує тенденція до їхнього збільшення при АмІТ-2. Антитіла до ТПО часто позитивні при АмІТ-1 і негативні – при АмІТ-2, хоча їхня присутність не обов'язково дозволяє встановити діагноз АмІТ-1.

Сучасні настанови рекомендують проведення оцінювання функції ЩЗ перед призначенням амідарону, надалі – протягом перших трьох місяців, а далі з 3–6-місячним інтервалом протягом усього періоду вживання препарату. За виявлення тиреотоксикозу питання про відміну вживання амідарону вирішується індивідуально спільно з лікуючим кардіологом залежно від вираженості тиреотоксикозу, варіанту аритмії і наявності або відсутності альтернативного антиаритмічного препарату.

У пацієнтів з амідароніндукованим тиреотоксикозом рекомендується додаткове обстеження щодо виключення йодоіндукованих захворювань (перший тип), зокрема вузлового токсичного зоба і ДТЗ. Комбінована терапія тіамазолом і преднізолоном показана за неможливості досягнення еутиреоїдного стану на тлі монотерапії або неможливості проведення точної диференціальної діагностики типу АмІТ.

Современные подходы к лабораторной диагностике и менеджменту синдрома тиреотоксикоза
В.И. Панькив

В статье освещены вопросы этиологии, патогенеза и ранней диагностики синдрома тиреотоксикоза, основанные на современных международных рекомендациях, а также рассматриваются вопросы дифференциальной диагностики и роли лабораторных методов в процессе менеджмента заболеваний, сопровождающихся тиреотоксикозом. Подробно описана клиническая картина и даны рекомендации по проведению лечебных мероприятий.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, диагностика, клиника, лечение.

Якщо пацієнт отримує препарати, які можуть індукувати захворювання, що перебігають з тиреотоксикозом (інтерферон-α, інтерлейкін-2, інгібітори тирозинкінази, літій), оцінювання функції ЩЗ необхідне принаймні 1 раз на 6 міс. У разі розвитку тиреотоксикозу його лікування здійснюється залежно від етіології.

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби (РКС) широко використовують для проведення діагностичних і лікувальних процедур. Серед них особливий інтерес представляє коронарна ангіографія – дослідження, за якого в організм вводять фармакологічні дози йоду. У разі ін'єкції РКС сумарно пацієнтові вводять йод у кількості від 15 до 100 г, що перевищує загальну кількість йоду в організмі людини у 1500–10 000 разів. Тому у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і супутніми порушеннями функції ЩЗ, зумовленими ДТЗ або функціональною автономією, частота яких з віком підвищується, проведення коронарографії пов'язане з ризиком розвитку йодоіндукованих станів. Комісія з безпеки контрастних речовин Європейського товариства урогенітальної радіології рекомендує до проведення досліджень з йодовмісними контрастними речовинами обов'язкове дослідження функції ЩЗ, особливо в осіб з попередньою тиреоїдною патологією в анамнезі.

The modern laboratory diagnostics and management of hyperthyroidism
V.I. Pankiv

In the article the lighted up questions of etiology, pathogeny and early diagnostics of hyperthyroidism, that are based on modern international guidelines, were lighted up. The questions of differential diagnostics and role of laboratory methods are examined in the process of management of diseases that is accompanied by hyperthyroidism. Clinical presentation and given recommendations are thoroughly described from realization of curative events.

Key words: hyperthyroidism, diagnostics, clinic, treatment.

Сведения об авторе

Панькив Владимир Иванович – Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, 02000, г. Киев, Кловский спуск, 13а. E-mail: Endocr@i.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis. // *Thyroid*. – 2016. – Vol.26(10). – P.1343-1421. Doi:10.1089/thy.2016.0229

2. De Leo S., Lee S.Y., Braverman L.E. Hyperthyroidism. // *Lancet*. – 2016. – Vol.388(10047). – P. 906–918. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6

3. Garmendia Madariaga A., Santos Palacios S., Guillén-Grima F., Galofré J.C. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2014. – Vol. 99. – P. 923–31.

4. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2002. – Vol. 87. – P. 489–99.

5. Vejbjerg P., Knudsen N., Perrild H. et al. Lower prevalence of mild hyperthyroidism related to a higher iodine intake in the population: prospective study of a mandatory iodization programme. // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2009. – Vol. 71. – P. 440–45.

6. Biondi B., Bartalena L., Cooper D.S. et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. // *Eur Thyroid J*. – 2015. – Vol. 4 (3). – P. 149–63. Doi: 10.1159/000438750.

7. Nguyen C.T., Sasso E.B., Barton L., Mestman J.H. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review // *Clin Diabetes Endocrinol*. – 2018. – Vol. 4. – P. 4. Doi: 10.1186/s40842-018-0054-7.

8. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the postpartum. // *Thyroid*. – 2017. – Vol.27. – P.315–389. Doi: 10.1089/thy.2016.0457.

9. Bartalena L., Bogazzi F., Chiovato L. et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. // *Eur Thyroid J*. – 2018. – Vol. 7. – P. 55–66. https://doi.org/10.1159/000486957.

Статья поступила в редакцию 05.07.2018

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво

Оцінка лікувального та профілактичного потенціалу препарату Канефрон® Н у лікуванні гестаційного пієлонефриту у вагітних

Р.З. Шеремета¹, М.Є. Сабадаш², О.В. Шуляк²

¹Львівська обласна клінічна лікарня

²ДУ Інститут урології НАМН України, м. Київ

Гестаційний пієлонефрит (ГП) – одне із найчастіших і серйозних захворювань середини і другої половини вагітності, яке ускладнює близько 6% вагітностей і є однією з провідних причин неакушерської допологової госпіталізації.

Мета дослідження: покращення лікування ГП за допомогою фітопрепарату Канефрон® Н.

Матеріали та методи. У роботі наведені дані відкритого, багатоцентрового, проспективного, порівняльного (у паралельних групах) дослідження з участю 60 вагітних з діагнозом «гестаційний пієлонефрит», які були розподілені на дві групи по 30 пацієнток. Пацієнтки основної групи отримували антибактеріальну терапію протягом 7 днів + лікування препаратом Канефрон® Н у стандартних дозах протягом 3 міс. Пацієнтки групи порівняння отримували лише антибактеріальну терапію протягом 7 днів.

Результати. Середній вік вагітних на момент встановлення діагнозу становив $23 \pm 6,23$ року, у 39 (65%) жінок це була перша вагітність. Найбільш поширеними скаргами під час госпіталізації до стаціонару були: біль у попереку (96,2%), дизурія (70,2%), підвищення температури тіла понад 38°C (64,4%). Лейкоцитурія та бактеріурія були виявлені у всіх 100% випадків з переважанням E. coli у 84,2% випадків. На 30-у добу в основній групі у пацієнток з ГП бактеріурія була виявлена у 2/30 (6,67%) пацієнток, а в контрольній групі – у 5/30 (16,7%) пацієнток (р 1:2 < 0,05); на 60-й день в основній групі – у 2/30 (6,67%), у контрольній групі – у 8/30 (26,7%) (р 1:2 < 0,05), відповідно на 90 день – у 3/30 (10%) і 10 (33,3%) відповідно (р 1:2 < 0,05). Рецидив захворювання спостерігався в 1 (3,33%) з 30 пацієнток основної групи та у 3 (10%) з 30 пацієнток контрольної групи (р 1:2 < 0,05) протягом періоду спостереження (р 1:2 < 0,05).

Заключення. Застосування фітопрепарату Канефрон® Н у вагітних з гестаційним пієлонефритом продемонструвало його високу ефективність і безсумнівний лікувально-профілактичний ефект, хорошу переносимість та зниження частоти рецидивів захворювання.

Ключові слова: гестаційний пієлонефрит, вагітність, Канефрон® Н, лейкоцитурія, бактеріурія, уросепсис, нирка, інфекція, сечовивідні шляхи.

Гестаційний пієлонефрит (ГП) – гострий інфекційно-запальний процес з переважним ураженням інтерстиціальної тканини, каналцевого апарату і стінок чашково-мискової системи нирки, який вперше розвинувся у жінок під час теперішньої вагітності [1, 8]. ГП – одне із найчастіших і серйозних захворювань середини і другої половини вагітності, яке ускладнює близько 6% вагітностей і є однією з основних причин неакушерської допологової госпіталізації [4, 6].

Раніше епідеміологічні дані засвідчували, що захворюваність на ГП вагітних досягає 10% [2], але з поліп-

шенням допологового спостереження частота гострого пієлонефриту в останні роки знизилася. Сьогодні використовують поняття «гострий та хронічний пієлонефрит гестаційного періоду», яке включає в себе пієлонефрит, що виникає протягом вагітності, пологів та післяпологового періоду. Симптоми гострого пієлонефриту вагітних такі самі, як і при вторинному гострому пієлонефриті іншого походження. Захворювання починається гостро, йому часто властивий тяжкий перебіг з інтоксикацією. Клінічна картина складається із болю в ураженій нирці, підвищення температури тіла гектичного характеру, часто спостерігаються головний біль, загальна слабкість, значне погіршення загального стану, озноби. Іноді наявна симптоматика ниркової кольки. Можливий розвиток уросепсису [10, 13].

ГП виникає частіше під час перших пологів, ніж під час повторних, та негативно впливає на перебіг вагітності та стан плода (висока частота переривання вагітності, анемії, ранніх гестозів та преєклампсії, затримки розвитку та дистресу плода) [3], а новонароджені нерідко мають ознаки внутрішньоутробного інфікування. Крім того, такі діти легше піддаються гнійно-септичним захворюванням у постнатальний період життя [5]. Частота безсимптомної бактеріурії не підвищується у жінок під час вагітності порівняно з невагітними [7], але фізіологічні та анатомічні зміни, що спричиняють сечовий стаз під час вагітності, підвищують ризик розвитку клінічної картини захворювання [11], особливо у середині вагітності [12], і більше зазвичай з правого боку [3, 7]. Певний несприятливий вплив на сечові шляхи здійснюють зміни гормонального фону вагітних. Очевидно, що гормони вагітності, які діють від самого її початку, у перші місяці гестації впливають на тонус усіх сечових шляхів, але у результаті збільшення матки певну роль відіграють механічні фактори, що порушують відтік сечі із нирок [2, 11].

Слід відзначити, що ГП здійснює негативний вплив не лише на організм матері, але й плода: він зумовлює розвиток гіпотрофії плода, зменшення маси тіла новонародженого, збільшує небезпеку мертвородження.

Лікування ниркової недостатності (ПН) у вагітних сьогодні є доволі агресивним, зокрема усіх пацієнток госпіталізують у стаціонар і проводять курс антибіотикотерапії до афебрильних показників протягом 24 год та покращання клінічної симптоматики [14], щоб мінімізувати можливість пошкодження нирок та негативний вплив на плід.

У 20% жінок після перенесеного ГП функція нирок залишається зниженою [4]. Важливо, щоб у період гестації застосовували препарати, що не справляють ембріотоксичної дії. Такими є препарати рослинного походження [2, 6]. У розпорядженні лікарів є препарат Канефрон® Н, рослинна природа якого, добра переносимість, відсутність негативного впливу на плід та досить широка й успішна

Клініко-лабораторні показники пацієнок обох груп дослідження

Показник	Основна група, n=30	Контрольна група, n=30
Середній вік, роки	22±5,22	24±4,18
Біль у попереку, %	92,3	94,6
Болі в животі, %	85,7	83,5
Дизурія, %	71,2	69,8
Підвищення температури тіла > 38,0°C, %	65,1	63,9
Озноб, %	51,4	52,2
Піурія, %	100	100
Мікрогематурія, %	37,8	38,6
Гемоглобін	109±4,7	112±6,3
Лейкоцитоз	12,3±3,7	11,8±5,3
ШОЕ	36±8,2	39±6,4

апробованість в акушерстві роблять його особливо привабливим [3].

Мета дослідження: покращення лікування ГП за допомогою фітопрепарату Канефрон® Н.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено відкрите, моноцентрове, проспективне, порівняльне (у паралельних групах) дослідження.

Під спостереженням знаходилися 60 вагітних із запальними захворюваннями верхніх сечових шляхів – гострим ГП. Залежно від обраної тактики лікування вагітних було розподілено на 2 групи:

1) пацієнтки основної групи (n=30) отримували антибактеріальну терапію з метою купірування клінічної симптоматики та лабораторних проявів протягом 7 днів + Канефрон® Н у стандартних дозах з подальшим переходом на Канефрон® Н протягом трьох місяців з метою профілактики рецидиву інфекційно-запального процесу;

2) пацієнтки групи порівняння (n=30) отримували стандартну антибактеріальну терапію з метою купірування клінічної симптоматики та лабораторних проявів протягом 7 днів без подальшої терапії препаратом Канефрон® Н.

Критеріями включення були:

- встановлений діагноз «гестаційний пієлонефрит»,
- вік пацієнок 18–45 років.

Критеріями виключення були:

- вади розвитку сечовидільної системи,
- індивідуальна непереносимість компонентів препарату Канефрон® Н,
- наявність коралоподібних каменів та конкрементів, що порушують уродинаміку,
- цукровий діабет,
- хронічна ниркова недостатність,
- відсутність згоди на участь у дослідженні.

Канефрон® Н призначали: у формі розчину (водно-спиртовий екстракт) по 50 крапель 3 рази на день або по 2 таблеток 3 рази на день протягом 30 днів.

Пацієнтки були відібрані методом сліпої вибірки. Для того щоб оцінити ефективність проведених реабілітаційно-профілактичних заходів, у дослідження включені вагітні з ГН, яка виникла до 30-го тижня вагітності.

Зазначені групи були зіставні за віком (від 19 до 35 років), паритетом, наявністю соматичної патології, терміном госпіталізації. Усі вагітні були проконсультовані терапевтом, урологом, гінекологом, нефрологом. Лікування проводили в умовах стаціонару.

Клінічними методами обстеження були: проведення загальноклінічних аналізів крові та сечі, визначення рівня креатиніну та сечовини сироватки крові, УЗД. Проведення бактеріологічних посівів – під час госпіталізації, на 14-й, 35-й та 90-й день після початку терапії. Сечу на бактеріальний посів та чутливість до антибактеріальних препаратів отримували за допомогою катетера Нелатон 6 Fr., клінічно значущими показниками бактеріурії вважали >10⁵ КУО уротогену/мл у сечі.

Ультрасонографічне обстеження нирок здійснювали з реєстрацією пульсаційного індексу (ПІ) та індексу резистентності (ІР) у нирковій артерії та у сегментарних, міждолевих та дугових артеріях нирки. Ультразвукове дослідження та, у разі необхідності, магнітно-ядерне резонансне дослідження рекомендовані ЕАУ (2015, ступінь В) для обстеження вагітних завдяки мінімальному впливу цих методик на розвиток плода. Рентгенологічні та радіоізотопні методи обстеження вагітних протипоказані через можливість шкідливого впливу на плід. Небажані й ендоскопічні дослідження.

Статистичне оброблення варіаційних рядів включало підрахунок середніх величин (М) і середніх помилок (м). Порівняння варіаційних рядів здійснювали за допомогою критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік вагітних на момент встановлення діагнозу становив 23±6,23 року (± середнє стандартне відхилення), у 39 (65%) жінок це була перша вагітність.

Усі вагітні (n=60) з гострим запальним процесом у нирках були госпіталізовані у стаціонар у терміні гестації: 12–16 тиж – в 11 (17,5%) випадках, 16–22 тиж – у 22 (36,7%), 23–30 тиж – у 27 (45,8%) випадках. Усі пацієнтки на момент госпіталізації отримували антибактеріальні препарати цефалоспоринового ряду, а за отримання посіву вагітні продовжували лікування або, за необхідності, їх переводили на інший антибактеріальний препарат згідно з чутливістю протягом 7 днів.

Найбільш поширеними скаргами під час госпіталізації до стаціонару були: біль у попереку (96,2%), дизурія (70,2%), підвищення температури тіла понад 38°C (64,4%), озноб (31,9%) та інші (50,3%). За даними загального аналізу сечі у 100% випадків виявили піурію, а у 38,2% – мікроскопічну гематурію. Середні показники гемоглобіну під час госпіталізації становили 111±6,7 г/л. Середній показник лейкоцитів у крові був 12,1±4,6×10⁹/л. Середня температура

ра тіла під час госпіталізації становила $37,5 \pm 0,9$ °C. Позитивний симптом Пастернацького реєстрували здебільшого з правого боку – у 38 (63,3%) зі 60 випадків, ніж з лівого (14/60, 23,3%), а також двобічний – у 15 (12,5%) випадках. Клініко-лабораторні показники пацієнок обох груп дослідження наведені у табл. 1.

Усім пацієнткам під час госпіталізації виконували акушерське УЗД і всі показники були у нормі. У 39 /60 (65%) пацієнок за даними УЗД спостерігалася нормальна прохідність сечоводів; у 38 (35,8%) пацієнок діагностували уретерогідронефроз, у 12 з яких було поставлено ниркові стенти до кінця пологів. У всіх інших випадках уретерогідронефрозу було достатньо колінно-ліктвового положення.

Бактеріурія була виявлена у 100% пацієнок з переважанням *E. coli* у 84,9% (51 зі 60) випадків, інші виявлені організми – *Klebsiella spp.* (10% – 6 зі 60) і *Proteus spp.* (6,67% – 4 зі 60), які були найбільш чутливими до цефтріаксону (у 81,55% випадків), цефазоліну (у 79,5%), амоксициліну + клавуланова кислота (у 77,1% випадків), цефотаксиму (у 72,6%), гентаміцину (у 60,57% випадків).

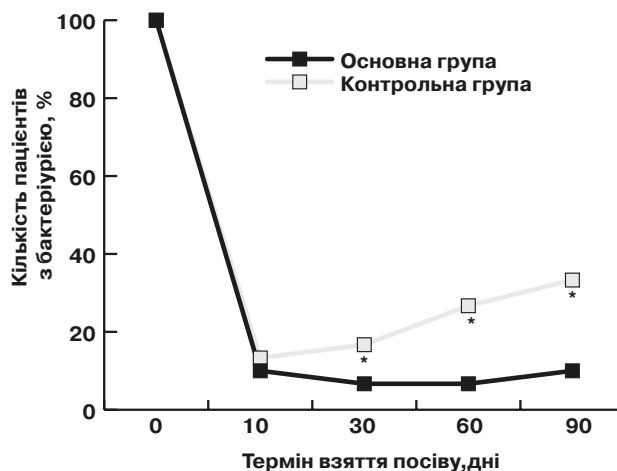
Після розподілення на групи жінкам основної групи з реабілітаційною метою продовжили лікування препаратом Канефрон® Н, пацієнткам контрольної групи не було призначено лікування. На 10-у добу в основній групі бактеріурія була виявлена у 3 (10%) з 30, а в контрольній групі – у 4 (13,3%) з 30 пацієнок з ГП (p 1:2 >0,05); на 30-у добу в основній групі бактеріурія була виявлена у 2 (6,67%) з 30 пацієнок, а в контрольній підгрупі – у 5 (16,7%) з 30 пацієнок (p 1:2 <0,05); на 60-й день в основній групі – у 2 (6,67%) з 30, у контрольній групі – у 8 (26,7%) з 30 (p 1:2 <0,05); на 90-й день – у 3 (10%) з 30 і у 10 (33,3%) з 30 відповідно (p 1:2 <0,05). Дані щодо бактеріурії у пацієнок обох груп з ГП представлено на мал. 1.

Як видно з мал. 1, у пацієнок основної групи з ГП бактеріурію фіксували у двічі меншій кількості пацієнок на 30-й день щодо контрольної групи, у чотири рази меншій кількості пацієнок на 60-й день та у три рази меншій кількості пацієнок на 90-й день відповідно.

Рецидив захворювання відбувся в 1 (3,33%) з 30 пацієнок основної групи та у 3 (10%) з 30 пацієнок контрольної групи (p 1:2 <0,05). Дані щодо рецидивів ГП у пацієнок обох груп з ГП представлено на мал. 2.

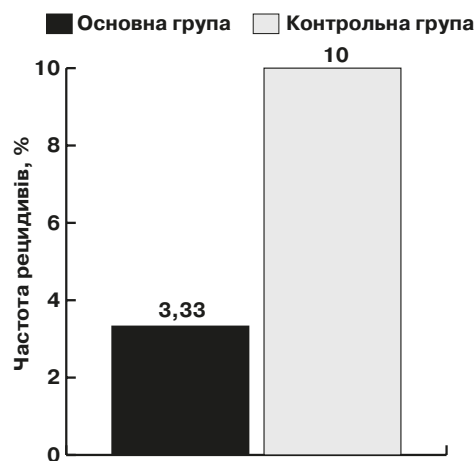
Вищенаведена таблиця показує, що частота рецидивів НН достовірно була нижчою у пацієнок основної групи (p <0,05).

За даними доплерографічного дослідження ниркових артерій при гострому пієлонефриті відзначено патологічне підвищення значень ПІ ($1,63 \pm 0,15$) та ІР ($0,73 \pm 0,12$), зростання швидкостей об'ємного кровотоку на рівні ниркової артерії – 417 ± 29 мл/хв. Проведення антибактеріальної терапії сприяло відновленню ниркового кровотоку і нормалізації показників ІР та ПІ в обох досліджуваних групах (p 1:2 > 0,5). Через 30 днів від початку лікування ГП в основній групі показники ІР ($0,59 \pm 0,04$) і ПІ ($1,12 \pm 0,13$) знаходилися у фізіологічних межах, у той час як у групі порівняння показники ІР ($0,71 \pm 0,09$) і ПІ ($1,33 \pm 0,12$) істотно перевищували значення основної групи і їхній рівень свідчив про високий ризик рецидиву (p 1:2 <0,05). Швидкість об'ємного кровотоку на рівні ниркової артерії в основній групі (Канефрон® Н) становила 283 ± 28 мл/хв, а у групі порівняння – 302 ± 32 мл/хв (p 1:2 > 0,5). Після перенесеного ГП загрозою викидня ускладнилися 9 (7,5%) вагітностей, загрозу передчасних пологів діагностовано у 14 (11,7%) вагітних, що відбулися у 3 (2,5%) випадках. Побічних явищ у вагітних після вживання препарату Канефрон® Н не зафіксовано, пацієнтки відзначали добру переносимість препарату.



Примітка. * – p < 0,05.

Мал. 1. Дані щодо наявності бактеріурії у пацієнок основної та контрольної груп



Мал. 2. Рецидиви ГП у пацієнок обох груп з ГП протягом періоду спостереження

За даними Т.Ф. Patterson та співавторів (1997), частота безсимптомної бактеріурії не підвищується під час вагітності порівняно з невагітними [4], але фізіологічні та анатомічні зміни, що зумовлюють сечовий стаз під час гестації підвищує ризик розвитку клінічної картини захворювання [17], особливо у середині вагітності [16] і більше з правого боку [7].

Середній вік вагітних на момент встановлення діагнозу у даному дослідженні становив $23 \pm 6,23$ року, у 39 (65%) жінок це була перша вагітність. Це дещо менше, ніж у дослідженні L.C. Gilstrap (1991), в якому 75% пацієнок були першороділлі [9].

Особливості патогенезу захворювання дозволяють стверджувати, що основне значення у виникненні гіпотонії сечових шляхів та порушенні уродинаміки належить нейрогуморальним факторам на тлі механічного тиску збільшеної матки на сечоводи. Гіпотонія сечоводів у поєднанні з їхньою обструкцією збільшеною маткою призводить до уростаю, застою сечі у сечоводах та чашково-мисковій системі нирок і зумовлює інфікування [14, 15].

L.C. Gilstrap та співавтори (2001), L.K. Millar та співавтори (2003) у своїх дослідженнях продемонстрували

захворюваність матері і плода [8, 11], пов'язану з пієлонефритом, лихоманка у I триместрі вагітності під час органогенезу була пов'язана з тератогенністю, викиднем і передчасними пологами.

У нашому дослідженні у 84,2% (51 з 60) випадків була висіяна *E.coli*, що відповідає даним попередніх міжнародних досліджень – А. Faundes та співавторів (2008) та Y.D. Fan та співавторів (2011) [7, 18] – з 82% чутливістю до цефтріаксону. Лікування ГП починають з відновлення відтоку сечі із нирки. Для цього застосовують терапію положенням: хворій рекомендують лежати на «здоровому» боці, з припіднятим ліжком з боку ніг, приймати колінно-ліктвове положення. Іноді вже ця проста процедура приводить до зниження гостроти запального процесу у нирці через зменшення тиску збільшеної матки на сечовід. Якщо зазначена консервативна терапія неефективна, а під час обстеження виявлено порушення відтоку сечі із ураженої нирки, можна застосовувати стентування сечоводу. Як правило, катетер-стент вдається провести без перешкод через увесь сечовід до ниркової миски, причому виділення із нього сечі частими краплинами або навіть струменем починається на висоті 13–20 см від сечового міхура, тобто саме над тим рівнем, де матка притискає сечовід до найвужчого місця кісткового кільця таза. Катетер-стент доцільно залишати на декілька тижнів після пологів.

Паралельно за необхідності проводять антибактеріальну терапію, для якої вибирають найменш токсичні антибактеріальні препарати, особливо до 12-го тижня вагітності. Після 12-го тижня вагітності можна більш широко застосовувати антибактеріальні препарати, зокрема аміноглікозиди та інші. Це пов'язано з тим, що до 12-го тижня закінчується закладання основних органів та систем організму.

Для лікування гострого пієлонефриту вагітних ЕАУ (2015, ступінь А) рекомендує застосовувати: цефтріаксон – 1–2 г внутрішньовенно або внутрішньо'язово кожні 24 год, азтреонам – 1 г внутрішньовенно кожні 8–12 год, піперацилін-тазобактам – 3,375–4,5 г внутрішньовенно кожні 6 год, цефепім – 1 г внутрішньовенно кожні 12 год, імпієнем-ціластатин – 500 мг внутрішньовенно кожні 6 год, ампіцилін – 2 г внутрішньовенно кожні 6 год, гентаміцин – 3–5 мг/кг на добу внутрішньовенно у 3 введення.

Отже, навіть гострий пієлонефрит вагітних з тяжким перебігом сьогодні може бути ліквідований та не вважається перешкодою до сприятливого завершення вагітності. У більшості жінок фізіологічні зміни з боку сечових шляхів зумовлені вагітністю і після пологів зникають без будь-яких наслідків. Однак у тих, що перенесли гострий пієлонефрит, порушення уродинаміки не завжди проходить безслідно. Найчастіше наслідком цього захворювання є хронічний пієлонефрит, рідше – сечокам'яна хвороба та інші захворювання.

Отже, вагітні, які перенесли пієлонефрит, значно більше схильні до розвитку ниркових захворювань внаслідок перенесеного тривалого порушення уродинаміки, в яких у 25–30% випадків виявляють післяпологовий пієлонефрит [16, 19]. ГП може виникнути у перші дні або тижні після пологів, коли ще не повністю відновився тонус сечових шляхів.

До факторів ризику післяпологового пієлонефриту слід віднести: гормони вагітності (3 міс) та розширення сечових шляхів (близько 1,5 міс); запальні захворювання статевих органів; ускладнення післяпологового періоду (гіпотонія матки, кровотечі та ін.). При післяпологовому

пієлонефриті проводять детальне урологічне обстеження, включаючи рентгенологічне і радіоізотопне дослідження, мета якого полягає у визначенні стану нирок і сечових шляхів, а також у виявленні або виключенні будь-яких інших причин пієлонефриту – аномалій сечової системи, туберкульозу, каменів нирок.

Доволі цікаві дані приводять N. Pazos Otero та співавторів (2007), які вивчили дані 4700 вагітних протягом 2004 року. Рівень захворюваності пієлонефритом становив 0,21%, єдиним збудником, який був висіяний у всіх випадках, була *E.coli*. У всіх випадках прогноз був сприятливий [17].

Заходи, спрямовані на профілактику гострого пієлонефриту вагітних, скеровані у двох напрямках: на превентивне лікування хронічної сечової інфекції та на покращання відтоку сечі з нирок за допомогою позиційних вправ – періодичне знаходження хворої у колінно-ліктвовому положенні; пацієнтці також рекомендується лежати лише на боці, протилежному стороні переважного розширення ниркової миски, з припіднятим ліжком з боку ніг.

Під час виконання таких позиційних вправ важливе значення належить фаховому інструктажу пацієнтки лікарем та акушеркою, які спостерігають за вагітною. У всіх наведених положеннях зменшується тиск матки на сечоводи, покращується відтік сечі, значно зменшується розширення ниркових мисок. Це підтверджується ультрасонографією, під контролем якої бажано проводити профілактику пієлонефриту у вагітних.

Отже, поєднання протимікробного і протизапального ефектів препарату Канефрон® Н дозволило достовірно зменшити рівень бактеріурії та кількість рецидивів у пацієнток з ГП та загостренням хронічного пієлонефриту. Канефрон® Н є вдалим рослинним засобом для лікування запальних захворювань сечовидільних шляхів у вагітних, оскільки він має стандартизований склад, справляє оптимальний комплекс ефектів, які потрібні для лікування хронічних інфекцій сечовидільних шляхів у вагітних. Важливо відзначити, що різноманітний та широкий спектр рослинних речовин, які чинять антибактеріальну дію, суттєво перешкоджає виникненню бактеріальної резистентності і зумовлює ефективність Канефрону® Н в умовах тривалої профілактичної терапії. Та основною перевагою фітопрепарату Канефрон® Н є абсолютна безпечність застосування його у пацієнтів з інфекціями сечовидільних шляхів, особливо у вагітних.

ВИСНОВКИ

1. Препарат Канефрон® Н зменшує бактеріурію у пацієнток з ГП основної групи на 30-у добу у більш ніж два рази (2/30 – 6,67%) стосовно контрольної групи (5/30 – 16,7%) (р 1:2 <0,05); на 60-й день – у чотири рази в основній групі (2/30 – 6,67%) стосовно контрольної групи (8/30 – 26,7%) (р 1:2 <0,05) та на 90-й день – у три рази – 3/30 (10%) і 10 (33,3%) відповідно (р 1:2 <0,05).
2. Фітопрепарат Канефрон® Н достовірно зменшує частоту рецидивів захворювання утричі (1/30 – 3,33%) у пацієнток з ГП основної групи та пацієнток контрольної групи (3/30 – 10%) (р 1:2 <0,05) протягом періоду спостереження.
3. Застосування фітопрепарату Канефрон® Н у вагітних з гестаційним пієлонефритом засвідчив його високу ефективність і безсумнівний лікувально-профілактичний ефект.
4. Препарат Канефрон® Н продемонстрував хорошу переносимість під час застосування у вагітних з гестаційним пієлонефритом, побічних явищ у пацієнток у даному дослідженні не виявлено.

Оценка лечебного и профилактического потенциала препарата Канефрон® Н в лечении гестационного пиелонефрита у беременных
Р.З. Шеремета, М.Е. Сабадаш, А.В. Шуляк

Гестационный пиелонефрит (ГП) – одно из наиболее частых и серьезных заболеваний середины и второй половины беременности, которое усложняет около 6% беременностей и является одной из ведущих причин неакушерской дородовой госпитализации.

Цель исследования: улучшение лечения ГП с помощью фитопрепарата Канефрон® Н.

Материалы и методы. В работе приведены данные открытого, многоцентрового, проспективного, сравнительного (в параллельных группах) исследование при участии 60 беременных с диагнозом «гестационный пиелонефрит», которые были разделены на две группы по 30 пациенток. Пациентки основной группы получали антибактериальную терапию в течение 7 дней + лечение препаратом Канефрон® Н в стандартных дозах в течение 3 мес. Пациентки группы сравнения получали только антибактериальную терапию в течение 7 сут.

Результаты. Средний возраст беременных на момент установления диагноза составил 23±6,23 года, у 39 (65%) женщин это была первая беременность. Наиболее распространенными жалобами при поступлении в стационар были: боль в пояснице (96,2%), дизурия (70,2%), повышение температуры тела выше 38 °С (64,4%). Лейкоцитурия и бактериурия были обнаружены во всех 100% случаев с преобладанием *E. coli* в 84,2% (51 из 60) случаев. На тридцатый день в основной группе у пациенток с ГП бактериурия была обнаружена у 2/30 (6,67%) пациенток, а в контрольной группе – у 5/30 (16,7%) пациенток (р 1:2 <0,05); на 60-й день в основной группе – у 2/30 (6,67%), в контрольной группе – в 8/30 (26,7%) (р 1:2 <0,05), соответственно на 90-й день – у 3/30 (10%) и 10 (33,3%) (р 1:2 <0,05). Рецидив заболевания наблюдали у 1 (3,33%) из 30 пациенток основной группы и у 3 (10%) из 30 пациенток контрольной группы (р 1:2 <0,05) в течение периода наблюдения (р 1:2 <0,05).

Заключение. Применение фитопрепарата Канефрон® Н у беременных с гестационным пиелонефритом продемонстрировало его высокую эффективность и несомненный лечебно-профилактический эффект, хорошую переносимость и снижение частоты рецидивов заболевания.

Ключевые слова: гестационный пиелонефрит, беременность, Канефрон® Н, лейкоцитурия, бактериурия, уросепсис, почка, инфекция, мочевые пути.

Evaluation of the therapeutic and prophylactic potential of the drug Canephron® N in the treatment of gestational pyelonephritis in pregnant women
R.Z. Sheremeta, M.E. Sabadash, O.V. Shulyak

Gestational pyelonephritis (GP) is one of the most frequent and serious diseases of the middle and second half of pregnancy, which complicates about 6% of pregnancies and is one of the leading causes of non-obstetric prenatal hospitalization.

The objective: was to improve the treatment of GP with phytopreparation Canephron® N.

Materials and methods. The paper provides data from the open, multicentre, prospective, comparative (parallel group) study in 60 pregnant women diagnosed with gestational pyelonephritis, which were divided into two groups 30 subjects each. Patients in the treatment group received antibacterial therapy for 7 days + treatment with standard dosage of medicinal product Canephron® N for 3 months. Patients in the control group received antibiotic therapy alone for 7 days.

Results. The average age of pregnant women at the time of diagnosing was 23±6.23 years; it was the first pregnancy for 39 women (65%). The most common complaints at admission to the in-patient department were as follows: lumbar pain (96.2%), dysuria (70.2%), rise in temperature above 38°C (64.4%). Leukocyturia and bacteriuria were detected in 100% of cases with prevalence of *E. coli* in 84.2% (101 of 120) of cases. By 30 day in GP patients in the treatment group bacteriuria was detected in 2/30 (6.67%) patients, and in the control group – in 5/30 (16.7%) patients (p 1: 2 <0.05), by 60 day in the treatment group – 2/30 (6.67%), in the control group – 8/30 (26.7%) (p 1: 2 <0.05), respectively, by 90 day – 3/30 (10%) and 10 (33.3%), respectively (p 1: 2 <0.05). The disease relapsed in 1 of 30 (3.33%) GP patients in the treatment group and 3/30 (10%) patients in the control group (p 1: 2 <0.05) and 3/30 (10%) patients in the treatment group with CP, and 7/30 (23.3%) patients in the control group during the follow-up period (p 1: 2 <0.05).

Conclusion. The use of the herbal medicinal product Canephron® N in pregnant women with gestational pyelonephritis and in the acute exacerbations of chronic pyelonephritis has shown its high efficacy and undoubted therapeutic and prophylactic effect, good tolerability and decrease in the frequency of relapses of pyelonephritis.

Key words: gestational pyelonephritis, pregnancy, Canephron® N, leukocyturia, bacteriuria, urosepsis, kidney, infection, urinary tract.

Сведения об авторах

Шеремета Роман Зиновьевич – Отделение урологии ГУ «Львовская областная клиническая больница», 79010, г. Львов, ул. Черниговская, 7; тел.: (067) 670-84-11.

Сабадаш Максим Евгеньевич – Львовский областной онкологический диспансер, 79031, г. Киев, ул. Гашека, 2а; тел. (097) 331-75-78.

Шуляк Александр Владиславович – ГУ «Институт урологии АМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел. (098) 079-49-73. E-mail: avshulyak@hotmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К. Акушерство. Национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский, Г.М. Савельева. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 1200 с.
2. Кулакова В.И. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии. 2-е издание / В.И. Кулакова, В.Н. Серов. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. – 384 с.
3. Сафронова Л.А. Пиелонефрит и беременность // Русский медицинский журнал, 2000;8,18:778–781.
4. Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. – 448 с.
5. Шюковца С.В. Допплерографическое исследование почечного кровотока при диффузной патологии почек / С.В. Шюковца, Л.М. Меркулова // Материалы IX симпозиума с международным участием «Новые диагностические технологии в лучевой диагностике». – М., 26–27 сент. 2006 г.
6. Dalal S. Long-term Escherichia coli asymptomatic bacteriuria among women with diabetes mellitus / S. Dalal, L. Nicolle, CF. Marrs, L. Zhang, G. Harding, B. Foxman // Clinical Infectious Diseases. 2009;49(4):491–497.
7. Geerlings SE. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: epidemiology, pathogenesis and treatment / SE Geerlings // International Journal of Antimicrobial Agents. 2008;31(supplement 1):54–57.
8. Gilstrap LC. Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study / LC. Gilstrap, FG. Cunningham, PJ. Whalley // Obstetrics and Gynecology. 1981;57(4):409–413.
9. Gilstrap LC. Urinary tract infections during pregnancy / LC. Gilstrap, SM. Ramin // Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. 2001;28(3):581–591.
10. Hanchard NA. The frequency of the sickle allele in Jamaica has not declined over the last 22 years / NA. Hanchard, I. Hambleton, CA Harding, RM. McKenzie // British Journal of Haematology. 2005;130(6):939–942.
11. Hill JB. Acute pyelonephritis in pregnancy / JB. Hill, JS. Sheffield, DD. McIntire, GD. Wendel // Obstetrics and Gynecology. 2005;105(1):18–23.
12. Kokrdová Z. Septic shock in pregnancy on the basis of an acute pyelonephritis / Z. Kokrdová, A. Pařízek, M. Koucký, A. Pašková, B. Boudová // Ceska Gynekol. 2016 Summer;81(4):286-288. Czech.
13. Kumar S. Urinary tract infections / S Kumar, A. Dave, B. Wolf, EV. Lerma // Dis Mon. 2015 Feb;61(2):45-59. doi: 10.1016/j.disamonth.2014.12.002. Review. No abstract available.
14. Oktar SO. Doppler sonography of renal obstruction: value of venous impedance index measurements / Oktar SO et al. // J Ultrasound Med. 2004; Jul; 23(7).
15. Matuszkiewicz-Rowińska J. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems / J Matuszkiewicz-Rowińska, J. Malyszko, M. Wieliczko // Arch Med Sci. 2015 Mar 16;11(1):67-77. doi: 10.5114/aoms.2013.39202.
16. Patterson TF. Detection, significance, and therapy of bacteriuria in pregnancy / TF. Patterson, VT. Andriole // Update in the managed health care era. Infectious Disease Clinics of North America. 1997;11(3):593–608.
17. Pazos Otero N. Pyelonephritis and pregnancy. Our experience in a general hospital / N. Pazos Otero, L. Fuentes Ricoy, B. Ferrández Pérez, C. Martínez Vázquez, M. Martínez Poch, J.L. Osuna Díaz. // Anales de Medicina Interna. 2007;24(12):585–587.
18. Sheiner E. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy / E. Sheiner, E. Mazor-Drey, A. Levy. // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2009;22(5):423–427.
19. Small FM. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // FM Small, JC Vazquez // Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 7;(8): CD000490. doi: 10.1002/14651858.CD000490.pub3. Review.

Статья поступила в редакцию 05.07.2018

Великі акушерські синдроми – сучасні можливості профілактики

Т.Г. Романенко, О.М. Суліменко

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

Мета дослідження: зниження частоти виникнення та тяжкості перебігу «великих акушерських синдромів» (ВАС) – невиношування вагітності, плацентарної недостатності, затримки росту плода та/або дистресу плода, прееклампсії, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, передчасних пологів – шляхом розроблення алгоритму профілактики протягом вагітності у жінок високої групи ризику щодо їхнього розвитку.

Матеріали та методи. Проведено клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності у 88 вагітних з високим ризиком розвитку декомпенсації плацентарної недостатності. Залежно від методу профілактики ускладнень були сформовані дві групи. До I групи увійшли 58 вагітних, яким був запропоновано наступний алгоритм: мікронізований прогестерон 200 мг per vaginam з 6-го до 20-го тижня вагітності, з 21-го до 26-го тижня та з 31-го до 36-го тижня вагітності; флебопротектор з ультрамікронізованими фракціями біофлавоноїдів (Флего™) 15 мл per os з 21-го до 26-го тижня та з 31-го до 36-го тижня вагітності. До II групи були включені 30 вагітних, які відмовились від будь-яких пропонованих профілактичних заходів. До контрольної групи увійшли 30 здорових вагітних. Проведено клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності в групах дослідження.

Під час проведення статистичного оброблення використовували персональний комп'ютер і програмне забезпечення Microsoft Excel XP і Statistica 6.0 Windows, методи описової статистики, кореляційного аналізу. Достовірність різниці між показниками оцінювали за критерієм Стьюдента–Фішера.

Результати. Методика профілактики ВАС шляхом послідовного призначення з ранніх термінів вагітності мікронізованого прогестерону з наступним призначенням – з II триместра вагітності – флебопротектора продемонструвала високу ефективність, що проявляється у достовірно меншій кількості випадків прееклампсії в основній групі – 3,5% (2) проти 50% (15) у II групі, плацентарної недостатності – 13,8% (8) проти 100% (30), затримки розвитку плода – 5,2% (3) проти 56,7% (17), дистресу плода 3,5% (2) проти 43,3% (13), передчасних пологів 1,7% (1) проти 13,3% (4) і у відсутності передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, тяжких форм прееклампсії та плацентарної недостатності.

Заключення. Вагітні групи ризику щодо виникнення ВАС потребують вчасного призначення профілактичних заходів для зниження імовірності розвитку патологічної вагітності та покращання перинатальних результатів. Запропонована нами схема профілактики достовірно зменшила кількість випадків виникнення ВАС та покращила неонатальні результати.

Ключові слова: великі акушерські синдроми, патологічна вагітність, плацентарна дисфункція, флебопротектор.

Акушерські патології, що зумовлюють високий ступінь материнської і перинатальної захворюваності/смертності, виділені у групу «великих акушерських синдромів». Цей термін увійшов у широку клінічну практику після опублікування у 2009 р. робіт G.C. Di Renzo і R. Romero [1].

В останні роки, незважаючи на зниження материнської та перинатальної захворюваності та смертності, відзначається

постійна тенденція до збільшення кількості ускладнень, детермінованих морфофункціональними порушеннями у фетоплацентарній системі [2, 3]. Відхилення від фізіологічного перебігу вагітності:

- дисбаланс Th1-/Th2-шляхів імунної відповіді з переважанням прозапальних або протизапальних цитокінів;
- імунологічна гіпер- або гипореактивність;
- порушення утворення блокувальних факторів;
- неповноцінне формування імунологічної толерантності;
- порушення співвідношення про- і антиангіогенних факторів, а також про- і антиапоптичних факторів і клітинної проліферації;
- виражена запальна реакція на імплантацію;
- ендотеліально-гемостазіологічна дисфункція;
- функціональна недостатність ендометрія;
- формування гемохоріального типу плацентації;
- порушення першої і другої хвилі інвазії цитотрофобласта;
- порушення васкуло- і ангиогенезу.

Усе це зумовлює наступний патологічний перебіг вагітності з негативними наслідками та з клінічними проявами у формі «великих акушерських синдромів» (ВАС) [4].

Відповідно кожен ВАС є клінічним проявом багатьох можливих, основних механізмів, різних патологічних процесів. Для ВАС загалом характерні ключові риси:

- поліетіологічність;
- тривала преклінічна стадія;
- часте залучення плода;
- клінічні прояви, які часто є адаптивними за своєю природою;
- схильність до виникнення певного синдрому, що залежить від взаємодії генів і навколишнього середовища і/або комплексної ген-ген взаємодії залучених материнського і/або фетального генотипів [1].

У патогенезі переважної більшості ускладнень у період гестації – невиношування вагітності (НВ), плацентарна недостатність (ПН), затримка розвитку плода (ЗРП) та/або дистрес плода, прееклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНRP), передчасні пологи (ПП) – функціональний стан плаценти відіграє вирішальну роль [5–7]. Порушення формування та розвитку фетоплацентарного комплексу (ФПК) є раннім етапом формування зазначених ускладнень гестації [8–10].

«Великі акушерські синдроми» пов'язані з патологією глибокої плацентації, яка зумовлена різним ступенем порушення ремоделювання й обструкцією міометріального сегмента СА. Основними загальними етіологічними факторами ВАС є:

- неповноцінна плацентація,
- оксидативний і нітрозативний стрес,
- імунологічна дизреактивність,
- гормональні відхилення,
- інфекція,
- генетичні та епігенетичні фактори [1].

На сучасному етапі широко використовують термін «defective placentation» (дефектне розміщення) – дефективна плацентація. Усі ВАС пов'язані, у першу чергу, саме з цим етіологічним фактором. Під час нормальної вагітності ремо-

Типи дефективної плацентації, асоційовані з ВАС

Ступінь ремоделювання спіральних артерій	Фенотип
Частковий	– Передчасні пологи – Передчасний розрив плодових – оболонок – СЗРП (без гіпертензії)
Відсутній	– Преєклампсія – Еклампсія – HELLP– синдром
Відсутній з обструктивними порушеннями	– Невиношування вагітності – Преєклампсія з СЗРП – Відшарування плаценти – Загибель плода

делювання спіральних артерій відбувається і в децидуальній оболонці, і в міометрії. При преєклампсії, СЗРП та інших ВАС цей процес редукується, в результаті глибока плацентація не відбувається (табл. 1).

У нормі плацентація характеризується повною трансформацією спіральних артерій міометрія (до 90%), за винятком периферійного плацентарного ложа, і включає майже повну трансформацію близько 120–150 спіральних артерій сегментів децидуи та міометрія, що забезпечує постійний потік материнської крові, насиченої O₂, у міжворсинчастий простір. Дефективна глибока плацентація демонструє відсутність або неповну трансформацію міометричних спіральних артерій. Обструктивні артеріальні ураження (наприклад тромбоз) вносять вклад у тяжкість дефективної глибокої плацентації [1]. Якщо у нормі спіральні артерії піддаються повній трансформації у 77–100% випадків, у середньому – у 88%, то у разі наявності ВАС – у 3–41% і в середньому – у 27%. Інвазія трофобласта регулюється прогестероном (P4) і прогестерон-індукованим блокувальним фактором (PIBF) [11].

Зважаючи на те що підґрунтям ВАС є дефективна глибока плацентація внаслідок відсутності або часткової трансформації, а також обструкції спіральних артерій децидуально-міометричного інтерфейсу, зумовленого гормональними причинами [1]. Перспективним напрямком профілактики ВАС є застосування препаратів, здатних справляти модулювальний ефект на зазначені фактори.

Усе, викладене вище, і зумовило актуальність нашого наукового дослідження.

Мета дослідження: зниження частоти виникнення та тяжкості перебігу ВАС –НВ, ПН, ЗРП та/або дистресу плода, преєклампсії, ПВНРП, ПП – шляхом розроблення алгоритму профілактики протягом вагітності у жінок високої групи ризику щодо їхнього розвитку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-статистичне обстеження 88 вагітних групи високого ризику щодо декомпенсації ПН, відібраних відповідно до прогностичної шкали факторів ризику тяжких форм ПН. Формування даної групи зумовлене тим, що за високого ризику структурно-функціональних порушень в ембріо/ФПК реалізація важкого перебігу вагітності значно вище, ніж у популяції.

Критерії відбору пацієнток:

- ускладнений акушерський та гінекологічний анамнез;
- екстрагенітальна патологія;
- інфекційні захворювання під час вагітності;
- ускладнена вагітність;
- наявність хронічної венозної недостатності;
- соціальні фактори;
- шкідливі звички.

Важливим критерієм відбору була наявність у вагітних хронічної венозної недостатності (ХВН). У вагітних та породіль ХВН діагностують у 30–56,6% жінок, з частотою тромботичних ускладнень 0,99–10%. Досить часто у пацієнток з ХВН спостерігаються такі ускладнення вагітності:

- ранній токсикоз і преєклампсія (10%),
- дистрес плода (10%),
- патологія пуповини (24–26%),
- передчасне вилиття навколоплідних вод (22–24%),
- слабкість пологової діяльності (15%),
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (2%),
- кровотеча у третій період пологів та ранній післяпологовий період (18%),
- післяпологовий ендометрит (7%).

До досить серйозних наслідків ХВН належать тромбоемболічні ускладнення, частота яких під час вагітності становить 10%, у післяпологовий період – 6% [12].

Залежно від методу профілактики акушерських та перинатальних ускладнень були сформовані дві групи.

У I групу увійшли 58 вагітних, яким був запропонований наступний алгоритм:

- мікронізований прогестерон 200 мг per vaginum з 6-го до 20-го тижня вагітності, з 21-го до 26-го тижня та з 31-го до 36-го тижня вагітності;
- флебопротектор з ультрамікронізованими фракціями біофлавоноїдів (Флего™) 15 мл per os з 21-го до 26-го тижня та з 31-го до 36-го тижня вагітності.

У II групу включено 30 вагітних, спостереження за якими проводили згідно з діючими протоколами МОЗ України.

У контрольну групу увійшли 30 здорових вагітних.

Перспективним напрямком у профілактиці порушень утворення та функціонування ФПК є застосування препаратів, здатних справляти як імуномодулювальний, так і гормонозамісний ефект. Логічним є раннє (з моменту встановлення вагітності) призначення препаратів прогестерону у групах ризику для підвищення експресії преімплантаційного фактора (PIF) і PIBF, модуляції активності НК-клітин, макрофагів й інших чинників, необхідних для глибокої плацентації.

Таким препаратом є мікронізований прогестерон. Ефективність мікронізованого прогестерону за патологічного перебігу гестації підтверджена результатами систематичних оглядів Кокранівської бібліотеки. Препарат безпечний як для матері, так і для плода.

Слід зазначити, що пошкодження ФПК діагностують у будь-якому терміні вагітності. У зв'язку з цим профілактику синдрому патологічної вагітності повинно здійснювати постійно до її завершення. А основною ланкою у нормалізації функції плаценти є поліпшення матково-плацентарного кровообігу шляхом ліквідації артеріоспазму, застою і тромбоутворення у венозній ланці. Після закінчення формування ФПК, у другій половині вагітності, для корекції гемоциркуляторних порушень, особливо у вагітних із симптомами венолімфатичної недостатності, важливо застосування флебопротектора з мікронізованими фракціями флавоноїдів.

Флего™ – це запатентована ультрамікронізована фракція біофлавоноїдів, яка складається з:

- діосміну 90% ультрамікронізованого – 400 мг,

Аналіз клінічного перебігу та завершення вагітності

Ускладнення	I група, n=58	II група, n=30
Преєклампсія:		
легка	3,5% (2)	50% (15)
тяжка	3,5% (2)	30% (9)
	- (-)	20% (6)
ПН:	13,8% (8)	100% (30)
дисфункція плаценти	8,6% (5)	13,3% (4)
ДПН	3,5% (2)	20% (6)
прогресивна ДПН критична	-	56,7% (17)
	-	10,0% (3)
ЗРП (ступінь):		
I	5,2% (3)	56,7% (17)
II	3,5% (2)	20% (6)
III	1,7% (1)	30,0% (9)
	-	6,7% (2)
Дистрес плода	3,5% (2)	43,3% (13)
Передчасні пологи	1,7% (1)	13,3% (4)
ПВНРП	-	6,7% (2)
Плодово-плацентарний показник	5,9±0,6	4,8±0,4
Масо-ростовий показник	64,3±3,3*	55,7±3,4
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	1,7% (1)	10% (3)
Порушення адаптації	19,0% (11)	90% (27)
Переведення дітей на другий етап лікування	-	23,3% (7)

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з показниками II групи.

– гесперидину 90% ультрамікронізованого – 600 мг,
– екстракту чорниці – 120 мг (з них антоціанідинів 1,2 мг),
– екстракту центели азійської 20% – 200 мг (з них азіатикиозидів 40 мг).

Активні речовини діють комплексно, посилюючи ефекти один одного. Діосмін і гесперидин є біофлавоноїдами рослинного походження.

Діосмін підвищує тонус венозних і лімфатичних судин, зменшує венозний і лімфатичний застої, зміцнює стінки капілярів і зменшує їхню проникність, справляє протизапальний, протинабряковий і анальгезивний ефект, покращує мікроциркуляцію і трофіку тканин, перешкоджає тромбоутворенню.

Гесперидин сприяє зміцненню стінок дрібних судин, завдяки чому зменшується їхня проникність та зменшуються набряки.

Екстракт чорниці містить антоціанідини, які укріплюють стінки кровоносних судин, знижують ризик утворення тромбів, нормалізують проникність капілярів, проявляють проти-запальну та протинабрякову дію.

Екстракт центели азійської містить азіатикиозиди, які покращують периферійний кровообіг, зміцнюють стінки вен, стимулюють біосинтез колагену, підвищують пластичність судинної стінки, знижують проникність судин, перешкоджають утворенню тромбів, справляють легкий седативний ефект, прискорюють процеси загоєння.

Завдяки комплексній дії компонентів Флего™ сприяє підвищенню тонусу венозних і лімфатичних судин, зменшує венозний і лімфатичний застої, перешкоджає тромбоутворенню, укріплює стінки капілярів, зменшує їхню проникність, поліпшує мікроциркуляцію і трофіку тканин, зменшує набряки, справляє анальгетичний ефект. Крім того, покращує дренажну функцію міжворсинчастого простору, венозних судин матки, малого таза і нижніх кінцівок. Препарат успішно застосовують для лікування захворювань вен і порушень мікроциркуляції під час вагітності. І у даному дослідженні патогенетично обґрунтована корекція плацентарної дисфункції застосуванням біофлавоноїдів з венотонічною і ангіопротекторною дією, які нормалізують матково-плацентарно-плодовий кровотік, функціональний стан ендотелію судин, вироблення ростових факторів, індукцію трофобластом апоптозу імунокомпетентних клітин, енергообмін і ангіогенез у плаценті, сприяють клінічно

значущому зниженню частоти реалізації ВАС. Установлений сприятливий вплив препарату на стан матково-плацентарного кровообігу у вагітних з наявними факторами ризику розвитку патологічної вагітності, поліпшення перинатальних результатів через можливість попередження ВАС.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз клінічного перебігу та завершення вагітності засвідчив, що достовірно кращі результати були у I групі (табл. 2). Преєклампсія розвинулася у I групі лише у 3,5% (2) пацієнток проти 50% (15) у II групі (у I групі випадків тяжкої преєклампсії не виявлено, у II групі легку і тяжку преєклампсію діагностували у 30% (9) і 20% (6) випадків відповідно). ПН виявили у 13,8% (8) випадків у I групі (дисфункцію плаценти – у 8,6% (5), декомпенсовану плацентарну недостатність (ДПН) – у 3,5% (2), прогресивну чи критичну ДПН не виявлено) і у 100% (30) – у II групі (дисфункцію плаценти – у 13,3% (4), ДПН – у 20% (6), прогресивну ДПН – у 56,7% (17) та критичну ДПН – у 10% (3)). ЗРП діагностували рідше у I групі – 5,2% (3) (I ст. – 3,5% (2), II ст. – 1,7% (1), III ст. не було діагностовано), а у II групі зафіксовано 56,7% (17) випадків (I ст. – 20% (6), II ст. – 30% (9), III ст. – 6,7% (2)). Дистрес плода виник у 2 (3,5%) вагітних I групи, та у 13 (43,3%) жінок II групи. Зафіксовано 1 (1,7%) випадок ПП у групі, де застосовували запропоновану схему профілактики, та 4 (13,3%) випадки у групі, де була відсутня будь-яка терапія. ПВНРП спостерігалось у 6,7% (2) випадків у II групі, а у I групі таких випадків не зафіксовано. Плодово-плацентарний показник становив 5,9±0,6 у I групі та 4,8±0,4 – у II групі. Масо-ростові показники були на рівні 64,3±3,3 у I групі та 55,7±3,4 – у II групі. З боку плода гіпоксично-ішемічне ураження виявили в 1 (1,7%) дитини I групи та у 3 (10%) дітей II групи. Порушення адаптації спостерігалось значно рідше у групі з використанням запропонованої схеми профілактики – 11 (19%) випадків на відміну від групи, де її не було застосовано, – 27 (90%) випадків. Переведення на другий етап лікування потребували лише 7 (23,3%) дітей у II групі.

Основним показником результативності методу профілактики є наявність або відсутність реалізації у період гес-

тації ВАС (пreeклямпсії, ПН із ЗРП та/або ХГП, ПВНРП, ПП) (малюнок). Аналіз реалізації ВАС у групах дослідження засвідчив достовірне зниження частоти та тяжкості їхнього перебігу в основній групі (частота – 10,4% проти 86,7%; тяжкість – 3,5% проти 73,3%; $p < 0,05$).

ВАС поєднали у собі тяжкі ускладнення, які складно прогнозувати і, тим більше, профілакувати. Однак є препарати з доведеною ефективністю, що допомагають мінімізувати ризик ускладнень вагітності. Використання мікронізованого прогестерону і флебопротектора (Флего™) достовірно знижує несприятливі гестаційні і перинатальні наслідки, особливо тяжкі форми пreeклямпсії, дистрес плода, ПВНРП, що пояснюється патогенетичною спрямованістю превентивного лікування в групах високого ризику.

ВИСНОВКИ

1. Вагітні групи ризику щодо виникнення «великих акушерських синдромів» (ВАС) потребують вчасного призначення профілактичних заходів для зниження імовірності розвитку патологічної вагітності та покращання перинатальних результатів.
2. Запропонована нами схема профілактики у групі висо-

Большие акушерские синдромы – современные возможности профилактики Т.Г. Романенко, О.Н. Сулименко

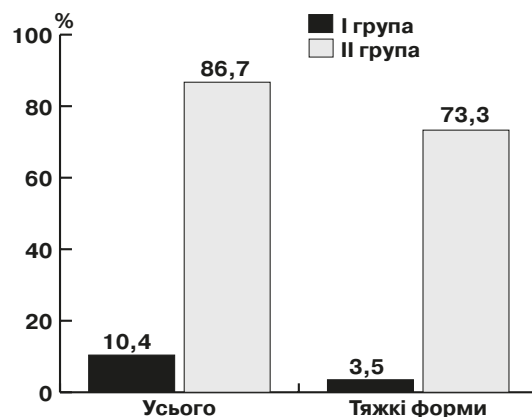
Цель исследования: снижение частоты и тяжести протекания «больших акушерских синдромов» (БАС) – невынашивания беременности, плацентарной недостаточности, задержки развития плода и/или дистресса плода, преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, преждевременных родов – путем разработки алгоритма профилактики во время беременности у женщин высокой группы риска по их развитию.

Материалы и методы. Проведен клинико-статистический анализ течения беременности у 88 беременных с высоким риском развития декомпенсации плацентарной недостаточности. В зависимости от метода профилактики осложнений были сформированы две группы. В I группу вошли 58 беременных, которым был предложен следующий алгоритм: – микроиницированный прогестерон 200 мг per vaginam с 6-й по 20-ю неделю беременности; с 21-й по 26-ю неделю и с 31-й по 36-ю неделю беременности; флебопротектор с ультрамикроиницированными фракциями биофлавоноидов (Флего™) 15 мл per os с последующим применением с 21-й по 26-ю неделю и с 31-й по 36-ю неделю беременности. Во II группу включили 30 беременных, которые отказались от любых предлагаемых профилактических мероприятий. В контрольную группу вошли 30 здоровых беременных. Проведен клинико-статистический анализ течения беременности в группах исследования. При проведении статистической обработки использовали персональный компьютер и программное обеспечение Microsoft Excel XP и Statistica 6.0 for Windows, методы описательной статистики, корреляционного анализа. Достоверность различий между показателями оценивали по критерию Стьюдента–Фишера.

Результаты. Методика профилактики БАС путем последовательного назначения с ранних сроков беременности микроиницированного прогестерона с последующим назначением – со II триместра беременности – флебопротектора продемонстрировала высокую эффективность, что проявляется в достоверно меньшем количестве случаев преэклампсии в I группе – 3,5% (2) против 50% (15) во II группе, плацентарной недостаточности – 13,8% (8) против 100% (30), задержки развития плода – 5,2% (3) против 56,7% (17), дистресса плода – 3,5% (2) против 43,3% (13), преждевременных родов – 1,7% (1) против 13,3% (4) и в отсутствии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, тяжелых форм преэклампсии и плацентарной недостаточности.

Заключение. Беременные группы риска по возникновению «больших акушерских синдромов» (БАС) нуждаются в своевременном назначении профилактических мер по снижению вероятности развития патологической беременности и улучшения перинатальных исходов. Предложенная нами схема профилактики достоверно снизила количество случаев возникновения БАС и улучшила неонатальные результаты.

Ключевые слова: большие акушерские синдромы, патологическая беременность, плацентарная дисфункция, флебопротектор.



Реалізація великих акушерських синдромів, %

кого ризику достовірно знизила частоту виникнення ВАС та покращила неонатальні результати.

«Great obstetrical syndromes» – current opportunities of prevention T.G. Romanenko, O.M. Sulimenko

The objective: was to reduce the incidence and severity of the development of «Great Obstetrical Syndromes»: miscarriage of pregnancy, placental insufficiency, fetal growth retardation and / or fetal distress, preeclampsia, premature detachment of a normally located placenta, premature delivery, by developing an algorithm for prophylaxis during pregnancy in women at high risk for their development.

Materials and methods. Clinical and statistical analysis of pregnancy in 88 pregnant women with high risk of decompensation of placental insufficiency was conducted. Depending on the method of preventing complications, 2 groups were formed. The I group included 58 pregnant women who were offered the following algorithm: micronized progesterone 200 mg PV from 6 to 20 weeks of gestation; from 21 to 26 weeks of gestation and from 31 to 36 weeks; phlebotectector with ultra-micronized fractions of bioflavonoids (Flego) 15 ml per os; with subsequent appointment from 21 to 26 weeks of gestation; and from 31 to 36 weeks. Group II included 30 pregnant women who had abandoned any proposed prophylactic measures. The control group consisted of 30 healthy pregnant women. Clinical and statistical analysis of pregnancy in the study groups was conducted.

During statistical processing, personal computer and software Microsoft Excel XP and Statistica 6.0 Windows, methods of descriptive statistics, correlation analysis were used. The reliability of the difference between the indicators is estimated by the Student-Fisher criterion.

Results. The method of prophylaxis of «Great Obstetrical Syndromes» by sequential administration from the early stages of pregnancy of micronized progesterone with the following appointment – from the second trimester of pregnancy – showed a high efficacy of the phlebotectector, which is manifested in a significantly lower number of cases of preeclampsia in the main group of 3.5% (2) versus 50% (15) in the control group, placental insufficiency was 13.8% (8) versus 100% (30); fetal growth retardation was 5.2% (3) versus 56.7% (17); fetal distress was 3.5% (2) versus 43.3% (13), preterm labor 1.7% (1) versus 13.3% (4) and in the absence of premature detachment normal but located on the placenta, severe forms of preeclampsia and placental insufficiency.

Conclusions. Pregnant of «Great Obstetrical Syndromes» risk groups need timely prophylactic measures to reduce the likelihood of a pathological pregnancy and improve perinatal outcomes. The proposed prophylaxis scheme significantly lowered the incidence of large obstetric syndromes and improved neonatal outcomes.

Key words: great obstetrical syndromes, pathological pregnancy, placental dysfunction, phlebotectector.

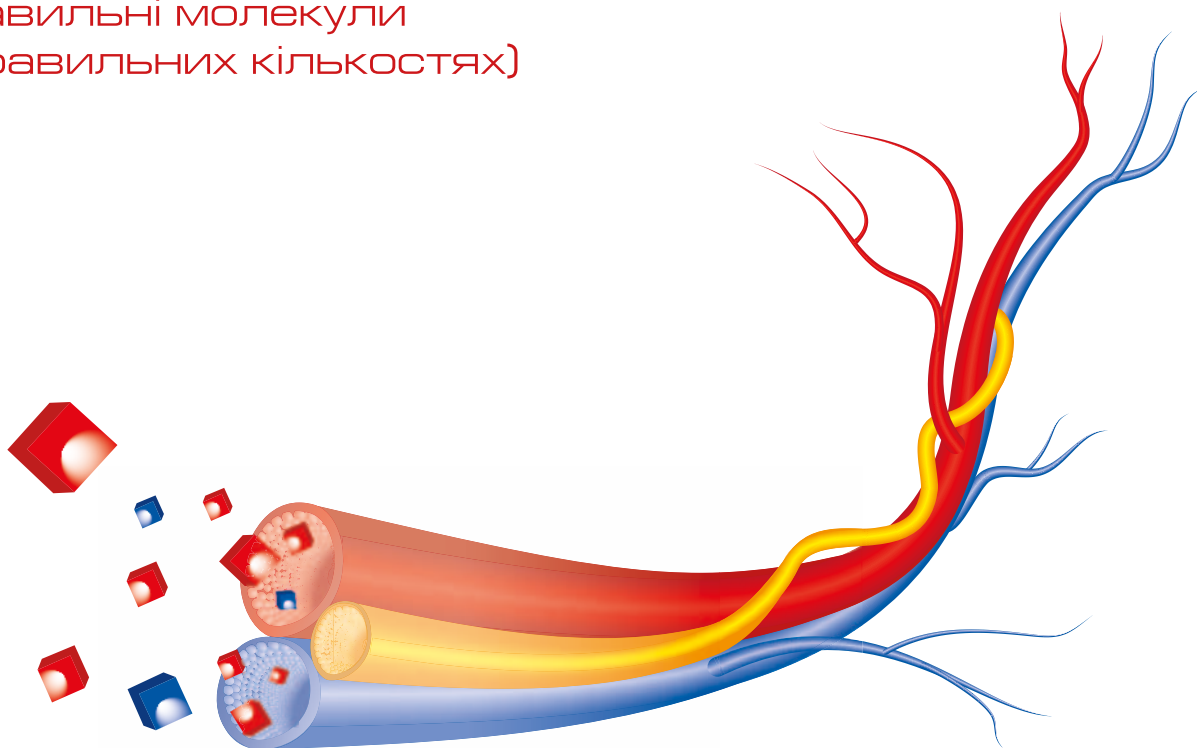
ФЛЕГО™

гесперидин
діосмін
азиатикозиди
антоціанідини

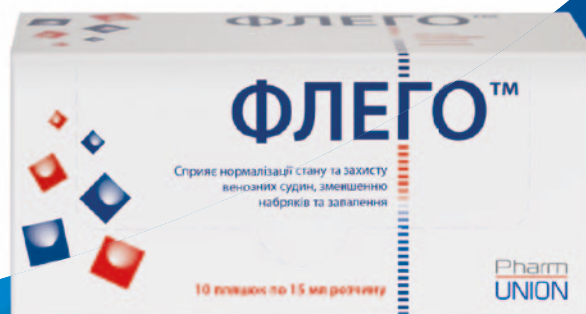
Запатентована
технологія
ультрамикронізації
біофлавоноїдів

ОРТОМОЛЕКУЛЯРНИЙ ПІДХІД ДО ВІДНОВЛЕННЯ СУДИН

(правильні молекули
в правильних кількостях)



- Потужна каскадна дія
- Швидкий та тривалий ефект
- Збагачений склад – додаткові ефекти
- Прийом 1 раз на добу



Дієтична добавка

Pharm
UNION

Імпортер:
ТОВ «Фармюніон БСВ Девелопмент», Україна,
03151, Київ, вул. Народного Ополчення, 7, офіс 160;
тел./факс: (044) 594-95-05, www.pbsvd.com

Форма випуску: розчин 15 мл у пляшках №10
Виробник: Альпіфлор с.р.л., Італія

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. Проблемные вопросы больших акушерских синдромов / Е.Н. Носенко, С.И. Жук, А.В. Рутинская // Журнал «Жіночий лікар». – 2017. – № 2 (70). – С. 28–35.
2. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность: Патогенез. Прогнозирование. Диагностика. Профилактика. Акушерская тактика. – Самара: ОФОРТ, 2014.
3. Кравченко Ю.Л., Липатов И.С., Данилова Н.Н., Топорова И.Б., Тезиков Ю.В., Крылова О.Л. Аспекты профилактики социальных и экологических факторов риска перинатальной смертности в условиях городской клинической больницы крупного промышленного города // Человек и Вселенная. 2006; 56(3): 119–32.
4. Методология профилактики больших акушерских синдромов / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.А. Фролова, О.А. Кутузова, А.В. Приходько // Журнал «Медичні аспекти здоров'я жінки». – 2017. – № 7–8 (112–113). – С. 33–43.
5. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Быков А.В., Насихуллина Р.Н., Ергунова Г.А., Потапова И.А. и др. Апоптоз и его роль в формировании фетоплацентарной недостаточности // Вестник Самарского государственного университета. 2006; 44(4-4): 220-6.
6. Potarova I.A., Purygin P.P., Belousova Z.P., Selezneva E.S., Lipatov I.S., Tezиков Y.V. Synthesis and biological activity of aliphatic and aromatic sulfonilic acid azolides // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2001; 35(11): 588–90.
7. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Результаты применения карбогенотерапии для профилактики плацентарной недостаточности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011; 11(5): 71–7.
8. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. 2012; 3: 20–5.
9. Савельева Г.М., Панина О.Б., Курцер М.А., Гнетецкая В.А., Бугеренко Е.Ю., Коновалова О.В. Пренатальный период: физиология и патология // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010; 10 (2): 61–5.
10. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Шарыпова М.А., Анпилогова И.В., Азизов К.У. и др. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 13 (3): 5–12.
11. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse L., Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation // Am J Obstet Gynec. 2011; 204 (3): 193–201.
12. Мурашко А.В. Этиология и патогенез хронической венозной недостаточности при беременности // Проблемы беременности. – 2000. – № 2. – С. 16–21.

Статья поступила в редакцию 09.07.2018

Акушерські та перинатальні наслідки розродження жінок із варикозною хворобою

Ю.Б. Моцюк

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України

Мета дослідження: вивчення акушерських та перинатальних наслідків розродження жінок із варикозною хворобою.

Матеріали та методи. Було обстежено 60 пацієнок, серед яких 30 – із діагностованою варикозною хворобою, що увійшли до основної групи, та 30 вагітних без акушерської і соматичної патології, розроджених через природні пологові шляхи, що увійшли до контрольної групи. У комплексі проведених досліджень були включені клінічні, інструментальні та лабораторні методи.

Результати. У жінок контрольної групи усі пологи були своєчасними, а в основній групі частота передчасних пологів становила $10,0 \pm 1,0\%$. Високу частоту різних ускладнень вагітності відзначено як під час її перебігу, так і при розродженні. Так, насамперед це стосується частоти передчасного розриву плодових оболонок (основна група – $56,7 \pm 5,7\%$) з подальшими порушеннями пологової діяльності під час пологів (основна група – $46,7 \pm 4,7\%$). У свою чергу, це призводило до розвитку дистресу плода (основна група – $6,7 \pm 0,7\%$) і відповідно кесарева розтину (основна група – $16,7 \pm 1,7\%$). Під час оцінювання стану новонароджених урахували кількість дітей, що народилися, відповідно до груп (контрольна – 30 і основна – 30). **Заключення.** Результати даних досліджень свідчать про наявність високої частоти акушерської та перинатальної патології у жінок із варикозною хворобою. Це, безумовно, вимагає удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: акушерські та перинатальні наслідки, варикозна хвороба.

У дослідженнях останніх років встановлено, що частим проявом варикозної хвороби (ВХ) у вагітних є варикоз вен малого таза, виявлений як випадковий знахідки під час кесарева розтину, а також варикозне розширення вен нижніх кінцівок і зовнішніх статевих органів [1–3].

Низка авторів [4–5] зазначають високу частоту виявлення у породіль екстазії венозних судин малого таза, що, на їхню думку, пояснює збільшення кількості запальних ускладнень після пологів у жінок з судинною недостатністю вен нижніх кінцівок. Наявність варикозно розширених судин системи внутрішньої клубової вени може зумовлювати розвиток кровотеч у третій період пологів, бути причиною тромбоемболічних ускладнень, гнійно-септичних процесів у післяродовий період; хронічних запальних процесів матки і придатків, вторинної безплідності [6–8].

Акушерські та перинатальні наслідки розродження жінок із ВХ є предметом чисельних досліджень, однак їхній рівень залишається достатньо високим, а запропоновані лікувально-профілактичні заходи не завжди ефективні.

Ураховуючи наведене вище, у даному дослідженні вирішено було проаналізувати акушерські та перинатальні наслідки розродження жінок із ВХ.

Мета дослідження: вивчення акушерських та перинатальних наслідків розродження жінок із ВХ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети було обстежено 60 пацієнок, серед яких 30 – із діагностованою варикозною хворобою (ВХ), що були розподілені на такі групи:

- 30 вагітних із ВХ нижніх кінцівок, які отримували загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи до та під час вагітності, – основна група.
- 30 вагітних без акушерської і соматичної патології, розроджені через природні пологові шляхи, які увійшли до контрольної групи.

Критерії включення:

- наявність компенсованих форм ВХ нижніх кінцівок;
- вік жінок від 20 до 39 років;
- наявність в анамнезі 1–2 пологів.

Критерії виключення:

- суб- та декомпесовані форми ВХ;
- вік жінок до 20 та після 40 років;
- наявність суб- та декомпесованих форм екстрагенітальної патології;
- більше 3 пологів в анамнезі;
- наявність рубця на матці після кесарева розтину або консервативної міомектомії.

У комплексі проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, кардіотокографічні, гемостазіологічні, ендокринологічні, морфологічні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Так, у першій половині вагітності у жінок основної групи усі ускладнення діагностували частіше, особливо загрозу переривання вагітності (контрольна група – $6,7 \pm 0,7\%$ і основна група – $40,0 \pm 4,0\%$; $p < 0,05$); порушення мікробіоценозу

Таблиця 1

Клінічний перебіг першої половини вагітності в обстежених жінок, %

Показник	Група жінок	
	Контрольна, n=30	Основна, n=30
Ранній гестоз	$6,7 \pm 0,7$	$23,3 \pm 2,3^*$
Загроза переривання	$6,7 \pm 0,7$	$40,0 \pm 4,0^*$
Порушення мікробіоценозу статевих шляхів	$6,7 \pm 0,7$	$26,7 \pm 2,7^*$
Респіраторні вірусні інфекції	$6,7 \pm 0,7$	$13,3 \pm 1,3^*$
Анемія вагітних	$3,3 \pm 0,3$	$20,0 \pm 2,0^*$

Примітка. * – Вірогідність показника $p < 0,05$ порівняно з такими у контрольній групі.

Таблиця 2

Клінічний перебіг другої половини вагітності в обстежених жінок, %

Показник	Група жінок	
	Контрольна, n=30	Основна, n=30
Прееклампсія	6,7±0,7	20,0±2,0*
Загроза переривання та передчасних пологів	6,7±0,7	30,0±3,0*
Плацентарна дисфункція	6,7±0,7	36,7±3,7*
Затримка розвитку плода	3,3±0,3	23,3±2,3*
Анемія вагітних	6,7±0,7	36,7±3,7*

Примітка. * – вірогідність показника $p < 0,05$ порівняно з таким у контрольній групі.

Таблиця 3

Клінічний перебіг пологів в обстежених жінок, %

Ускладнення	Група жінок	
	Контрольна, n=30	Основна, n=30
Передчасний розрив плодових оболонок	10,0±1,0	56,7±5,7
Аномалії пологової діяльності	6,7±0,7	46,7±4,7
Дистрес плода	3,3±0,3	6,7±0,7
Кесарів розтин	6,7±0,7	16,7±1,7

Таблиця 4

Стан новонароджених в обстежених жінок, %

Показник	Група жінок	
	Контрольна, n=30	Основна, n=30
Задовільний	93,3±9,3	66,7±6,7
Асфіксія легкого та середнього ступеня	6,7±0,7	33,3±3,3
Тяжка асфіксія	-	10,0±1,0

Таблиця 5

Постнатальна захворюваність, %

Показник	Група жінок	
	Контрольна, n=30	Основна, n=30
Постгіпоксична енцефалопатія	6,7±0,7	16,7±1,7
Реалізація внутрішньоутробного інфікування	-	10,0±1,0
Респіраторний дистрес плода	-	10,0±1,0

Таблиця 6

Ускладнення післяпологового періоду, %

Показник	Група жінок	
	Контрольна, n=30	Основна, n=30
Запальні захворювання матки	-	6,7±0,7
Субінволюція матки та лохіометра	-	10,0±1,0
Тромботичні ускладнення	-	6,7±0,7

зу статевих шляхів (контрольна група – 6,7±0,7% і основна група – 26,7±2,7%; $p < 0,05$); ранній гестоз (контрольна група – 6,7±0,7% і основна група – 23,3±2,3%; $p < 0,05$) та анемію вагітних (контрольна група – 6,7±0,7% і основна група – 20,0±2,0%; $p < 0,05$) (табл. 1).

Після 20 тиж вагітності (табл. 2) аналогічна закономірність повністю зберігалася. Підтвердженням цьому є висока частота ПД (контрольна група – 6,7±0,7% та основна група – 36,7±3,7%; $p < 0,05$) та анемії вагітних (контрольна група – 6,7±0,7% та основна група – 36,7±3,7%; $p < 0,05$) у жінок із ВХ, які отримували загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи.

У жінок контрольної групи усі пологи були своєчасними, а в основній групі частота передчасних пологів становила 10,0% (3 випадки).

Високу частоту різних ускладнень вагітності відзначено як під час її перебігу, так і при розродженні (табл. 3). Так, насамперед це стосується частоти передчасного розриву плодових оболонок (основна група – 56,7±5,7%) з подальшими порушеннями пологової діяльності під час пологів (основна група – 46,7±4,7%). У свою чергу, це призводило до розвитку дистресу плода (основна група – 6,7±0,7%) і відповідно проведення кесарева розтину (основна група – 16,7±1,7%).

Під час оцінювання стану новонароджених було враховано кількість дітей, що народилися, відповідно до груп (контрольна – 30 і основна – 30).

У задовільному стані народилися більшість дітей контрольної групи (93,3±9,3%), а у жінок основної групи – 66,7±6,7% (табл. 4). Відповідно асфіксію новонароджених легкого та середнього ступня тяжкості було зафіксовано у контрольній – 6,7±0,7% та основній – 33,3±3,3% групах, а тяжку асфіксію – тільки в основній групі – 10,0±1,0%. Перинатальні втрати реєстрували тільки у жінок із ВХ.

Аналізуючи постнатальну захворюваність новонароджених (табл. 5), слід відзначити високий рівень постгіпоксичної енцефалопатії (16,7±1,7%), реалізації внутрішньоутробного інфікування (10,0±1,0%) та респіраторного дистрес-синдрому (10,0±1,0%).

Акушерские и перинатальные исходы родоразрешения женщин с варикозной болезнью Ю.Б. Моцюк

Цель исследования: изучение акушерских и перинатальных исходов родоразрешения женщин с варикозной болезнью.

Материалы и методы. Было обследовано 60 пациенток, среди которых 30 – с диагностированной варикозной болезнью, которые вошли в основную группу, и 30 беременных без акушерской и соматической патологией, родоразрешенных через естественные родовые пути, которые вошли в контрольную группу. В комплекс проведенных исследований были включены клинические, инструментальные и лабораторные методы.

Результаты. У женщин контрольной группы все роды были своевременными, а в основной группе частота преждевременных родов составила 10,0±1,0%. Высокую частоту различных осложнений беременности отмечено как во время ее течения, так и при родоразрешении. Так, прежде всего это касается частоты преждевременного разрыва плодных оболочек (основная группа – 56,7±5,7%) с последующими нарушениями сократительной деятельности матки во время родов (основная группа – 46,7±4,7%). В свою очередь, это приводило к развитию дистресса плода (основная группа – 6,7±0,7%) и соответственно кесареву сечению (основная группа – 16,7±1,7%). При оценке состояния новорожденных учитывали количество детей, которые родились, соответственно по группам (контрольная – 30 и основная – 30).

Заключение. Результаты данных исследований свидетельствуют о наличии высокой частоты акушерской и перинатальной патологии у женщин с варикозной болезнью. Это, безусловно, требует усовершенствования алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: акушерские и перинатальные исходы, варикозная болезнь.

Серед основних ускладнень післяпологового періоду (табл. 6) необхідно виділити 2 (6,7±0,7%) випадки запальних захворювань матки (1 – після пологів та 1 – після кесарева розтину); 2 (6,7±0,7%) випадки тромботичних ускладнень (гострий тромбоз варикозно розширених вен нижніх кінцівок) та 3 (10,0±1,0%) випадки – порушення скорочувальної діяльності матки після пологів. Усі випадки ускладнень були проведені за загальноприйнятими принципами лікування без додаткових ускладнень.

ВИСНОВКИ

Отже, результати даних досліджень свідчать про наявність високої частоти акушерської та перинатальної патології у жінок із варикозною хворобою. Це, безумовно, вимагає удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Obstetric and perinatal outcomes of delivery of women with varicose illness Yu. B. Motsyuk

The objective: studying of obstetric and perinatal outcomes of delivery of women with varicose illness.

Materials and methods. We surveyed 60 patients, among which 30 – with the diagnosed varicose illness which made main group and 30 pregnant women without obstetric and somatic pathology, the delivery through natural patrimonial ways which made control group. The complex of the conducted researches included clinical, tool and laboratory methods.

Results. At women of control group all labors were well-timed, and in main group the frequency of premature births made 10,0±1,0%. High frequency of various complications of pregnancy it is noted both during pregnancy, and at delivery. So, in first of all, it concerns the frequency of a premature rupture of fetal covers (main group – 56,7±5,7%) with the subsequent disturbances of activity of uterus at the time of delivery (main group – 46,7±4,7%). In turn it led to development of distress of fetus (main group – 6,7±0,7%) and, respectively, the cesarean sections (main group – 16,7±1,7%). At an assessment of condition of newborns we considered number of children who were born respectively on groups (the control – 30 and main – 30).

Conclusion. Results of our researches testify to existence of high frequency of obstetric and perinatal pathology at women with varicose illness. It, certainly, testifies to need of improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Key words: obstetric and perinatal outcomes, varicose illness.

Сведения об авторе

Моцюк Юлия Богдановна – Кафедра акушерства и гинекологии имени И.Д. Ланового Ивано-Франковского национального медицинского университета МЗ Украины, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 53-32-95

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агеева М.И., 2015. Допплерометрические исследования в акушерской практике : М: Видар : 112.
2. Волков А.Е., Окороков А.А., 2014. Диагностическая ценность эхографии при варикозном расширении вен малого таза //Ультразвуковая диагностика : 2 : 24–27.
3. Газдиева З.М., 1999. Варикозная

- болезнь при беременности. Клиника, диагностика и лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : Ростов-на-Дону : 16.
4. Демидов Б.С., 2000. Клиническое значение доплерометрии в диагностике и прогнозировании плацентарной недостаточности во втором и третьем триместрах беременности:

- Автореф. дис. ... канд. мед. наук : Москва : 18.
5. Елисеев О.М., 2014. Сердечно-сосудистые заболевания у беременных : М.: Медицина : 28.
6. Зубарев А.Р., Богачев И.Ю., Митков В.В., 2009. Ультразвуковая диагностика заболеваний вен нижних конечностей : М : 104.

7. Милованов А.П., 2014. Функциональная морфология и механизмы регуляции маточно-плацентарного кровообращения // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов : 3 : 109-115.
8. Проскурякова О.В., 2009. Допплерография в гинекологии: М: 133–144.

Статья поступила в редакцию 26.06.2018

Ведення вагітності та розродження жінок на тлі гострого панкреатиту

О.В. Голяновський¹, Я.П. Фелештинський¹, Т.П. Павлів¹, Д.О. Гончаренко²

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

²Київський обласний центр охорони здоров'я матері та дитини

Частота гострого панкреатиту під час вагітності становить від 1:1000 до 1:10 000 пологів. Біліарний панкреатит ускладнює від 1:1500 до 1:3300 вагітностей. Розвиток ускладнень перебігу вагітності та пологів пов'язаний з труднощами діагностики панкреатиту, пізнім встановленням діагнозу та невизначеністю лікувальної тактики.

Мета дослідження: удосконалення ранньої діагностики та комплексного лікування гострого панкреатиту у вагітних з метою зменшення показників ускладнень з боку матері і плода/новонародженого.

Матеріали та методи. Проведено аналіз результатів діагностики та комплексного лікування 123 вагітних у термінах 16–38 тиж гестації. Основна група (I) – 61 вагітна з гострим панкреатитом, які перебували на лікуванні у період з 2012 до 2018 р. і у яких застосовували розроблений діагностично-лікувальний алгоритм; група порівняння (II) – 62 вагітні, які перебували на лікуванні у період з 2006 до 2012 р. і у яких використовували традиційні методи лікування та діагностики.

Результати. В основній групі при застосуванні діагностично-лікувального алгоритму у 100% випадків було виявлено гострий панкреатит на ранній стадії захворювання, що дало змогу отримати ефект від консервативної терапії у 27 (44,3%) вагітних, а у 31 (50,8%) – з використанням розродження та хірургічних втручань, а також уникнути післяопераційної летальності, тоді як у групі порівняння ефект від консервативного лікування досягнуто лише у 21 (33,9%) випадку, а летальність становила 1 (1,6%) випадок на тлі панкреонекрозу та інфекційних ускладнень. У групі порівняння у 26 (41,9%) пацієнток цей діагноз було встановлено лише на 8±2,1 доби від початку захворювання.

Заключення. Застосування комплексного діагностично-лікувального алгоритму порівняно з традиційними методами дозволяє діагностувати гострий панкреатит у вагітних на ранній стадії, зменшити число ускладнень та знизити летальність.

Ключові слова: вагітність, гострий панкреатит, діагностика, лікування.

Гострий панкреатит під час вагітності – нечасте ускладнення і становить від 1:1000 до 1:10 000 пологів. Велика різниця захворюваності пов'язана з впливом найважливішого етіологічного чинника – наявності жовчнокам'яної хвороби (холелітазу). За даними проведених досліджень, біліарний панкреатит ускладнює перебіг вагітності: 1 випадок панкреатиту на 1500 – 3300 вагітностей [2, 4, 9].

У разі вагітності створюються умови для загострення вже наявного холелітазу на тлі властивих вагітності порушень моторно-евакуаторної функції жовчного міхура і шлунка (частіше – його гіпокінезії із застоєм жовчі), високого стояння дна матки і гастростазу, підвищення в'язкості жовчі з формуванням біліарного сладжу та жовчних конкрементів. Ризик розвитку ускладнень перебігу вагітності на тлі біліарного панкреатиту підвищується при повторних вагітностях у жінок, які страждають на хронічний холецистит та біліарні дисфункції [1, 5, 10].

Крім біліарного панкреатиту спостерігається аліментарний (у 12,3% випадків); панкреатит, асоційований з гіпертригліцеридемією; ідіопатичний панкреатит; панкреатит, асоційований з гіперпаратиреоїдизмом та гіперкальціємією. У вагітних з прееклампсією також описані випадки панкреатиту, що розвивається внаслідок системних порушень мікроциркуляції та поліорганної недостатності [3, 6].

Особливу увагу дослідників привертає рання діагностика гострого панкреатиту у вагітних та його ускладнень, оскільки клінічна картина захворювання може бути атиповою, а летальність від ускладнень гострого панкреатиту за різними даними становить 4,5–90% (Gompertz M. et al., 2013; Rohan Jeyarajah D. et al., 2014).

Саме тому розвиток ускладнень гострого панкреатиту у вагітних часто пов'язаний з пізньою діагностикою; у 50% випадків це 7–10-а доба захворювання, оскільки клінічна картина перебігу захворювання досить часто схожа з тяжкою прееклампсією, а традиційні методи діагностики гострого панкреатиту не відрізняються від діагностики у вагітних. Ситуацію також погіршує неможливість використання у вагітних усього спектра загальнодоступних методів інструментальної діагностики, таких, як КТ, а доступні лабораторні показники не завжди специфічні для панкреатиту на початку захворювання на тлі вагітності.

Для діагностики панкреатиту традиційно використовують результати УЗД та лабораторні дослідження. Найчастіше у клінічній практиці застосовують визначення амілази та ліпази у крові. В останні роки з'явилися поодинокі дослідження визначення панкреатичної еластази сироватки крові у вагітних, які перенесли гострий панкреатит. За результатами досліджень виявлено, що сироваткова еластаза найбільш специфічна для гострого панкреатиту, її рівень підвищується з перших годин (4–6 год) захворювання [6–8, 11]. Порівняльну діагностичну оцінку показників сироваткової амілази, ліпази та панкреатичної еластази у плазмі крові у вагітних рідше не досліджували.

Лікувальна тактика під час гострого панкреатиту у вагітних також потребує удосконалення. Дискусійними залишаються питання щодо використання малоінвазивних, пункційних та лапароскопічних методик.

Складність лікування гострого панкреатиту у вагітних пов'язана із обмеженнями у прийнятних методах лікування використання певних груп лікарських засобів та ускладненій діагностиці захворювання, у зв'язку з чим спостерігається значно вищий рівень материнської смертності – 39 (у невагітних пацієнток – 6–33) та висока перинатальна смертність – 38 на 1000 випадків панкреатиту.

У зв'язку з чим доцільним є удосконалення ранньої діагностики гострого панкреатиту у вагітних, визначення та удосконалення лікувальної тактики.

Мета дослідження: удосконалення ранньої діагностики та комплексного лікування гострого панкреатиту у вагітних з метою зменшення показників ускладнень з боку матері і плода/новонародженого.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз результатів діагностики та комплексного лікування 123 вагітних з гострим панкреатитом, які перебували на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології № 1 та кафедри хірургії та проктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика та Київського обласного центру охорони здоров'я матері і дитини у період з 2006 до 2018 р. Вік пацієнток становив від 18 до 42 років, середній вік – 28±2,1 року, термін вагітності – від 12 до 37 тиж. Діагностику та лікування гострого панкреатиту проводили залежно від терміну вагітності: до 22 тиж – у хірургічній клініці з консультуванням акушера-гінеколога, а за ускладнень вагітності й великої ймовірності передчасних пологів та необхідності розродження – в акушерському відділенні з консультуванням і за участю хірурга (у разі необхідності хірургічного втручання). Тяжкість гострого панкреатиту у вагітних визначали згідно з міжнародною класифікацією Атланта-92 третього перегляду (2012 р.) [12].

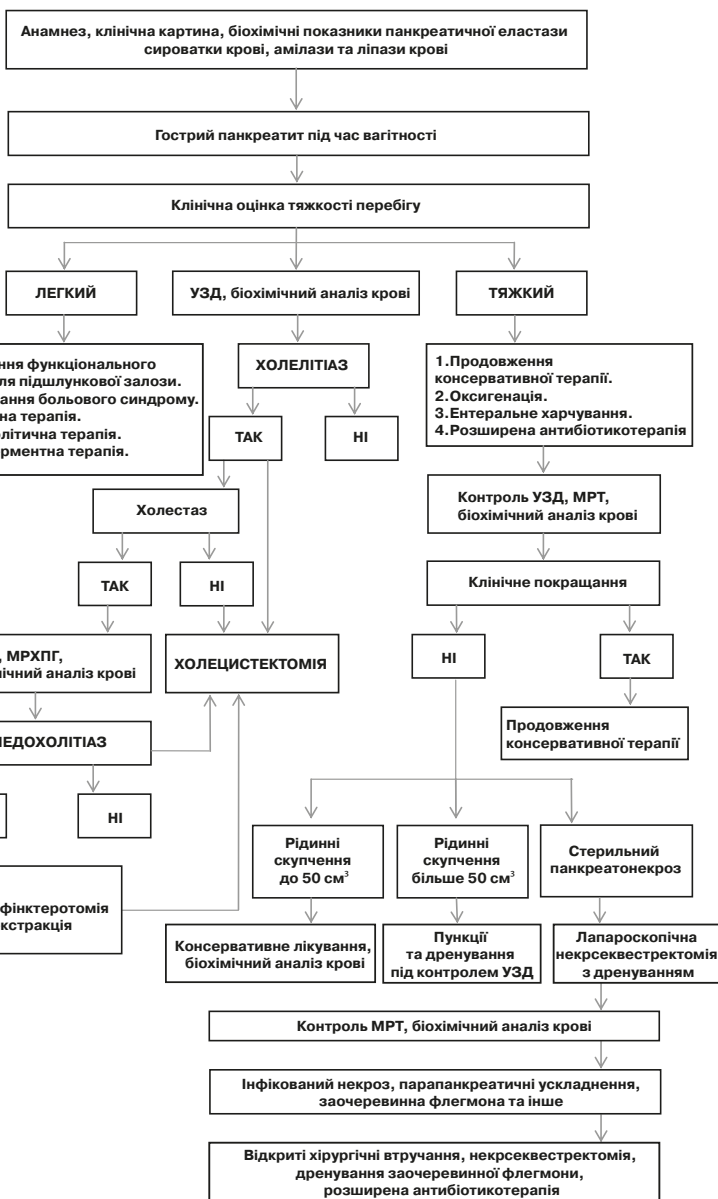
До основної групи (I) увійшла 61 вагітна, які знаходились на лікуванні у період з листопада 2012 р. до квітня 2018 р. Серед них до хірургічного відділення госпіталізовано 29 (47,5%) вагітних та до акушерського відділення 32 (52,5%) пацієнтки відповідно. Гострий панкреатит у I триместрі був виявлений у 18 (29,5%) вагітних, у II триместрі – у 17 (27,9%) та у III триместрі – у 26 (42,6%) пацієнток. У разі повторних вагітностей гострий панкреатит відзначено у 21 (34,4%) вагітної. Холелітіаз в анамнезі спостерігали в 11 (18,0%) вагітних. Обстеження та лікування хворих основної групи виконували згідно з розробленим разом з хірургами комплексним алгоритмом.

Алгоритм діагностики та лікування гострого панкреатиту під час вагітності наведено на малюнку.

Обстеження основної групи включало вивчення скарг, анамнезу захворювання, результатів УЗД, ЕФГДС, МРХПГ, загальні лабораторні дослідження, біохімічні дослідження з визначенням показників амілази та ліпази крові. Окрім цього, усім хворим даної групи виконано дослідження панкреатичної еластази сироватки крові (Е1) на 1, 3-ю та 5-у добу від початку захворювання та контроль даних показників під час виписки.

До групи порівняння увійшли 62 вагітні, які перебували на лікуванні у період з жовтня 2006 р. до жовтня 2015 р. Первинно до хірургічного стаціонару госпіталізовано 30 (48,4%) вагітних та до акушерського відділення 32 (51,6%) вагітні. Гострий панкреатит у I триместрі був виявлений у 17 (27,4%) вагітних, у II триместрі – у 20 (32,3%) та у III триместрі – у 25 (40,3%) пацієнток. При повторних вагітностях гострий панкреатит відзначали у 19 (30,7%) жінок. Холелітіаз в анамнезі спостерігали у 9 (14,5%) вагітних.

Обстеження включало вивчення скарг, анамнезу захворювання, виконання традиційних лабораторних та інструментальних методів дослідження. Визначення панкреатичної еластази сироватки крові у даній групі не проводили. Було



Алгоритм діагностики та лікування гострого панкреатиту під час вагітності

проведено порівняння результатів лабораторної діагностики та УЗД. Усі вагітні проконсультовані хірургом.

Лікування гострого панкреатиту у вагітних груп дослідження проводили відповідно до ступеня тяжкості захворювання, результатів клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження та розробленого комплексного алгоритму.

Результати діагностики, виникнення ускладнень та лікування гострого панкреатиту оцінювали шляхом порівняння у пацієнтів основної групи та групи порівняння.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами дослідження основної групи (I) виявлено, що 31 (50,8%) вагітна первинно скаржилися на біль у животі та нудоту, що не давало змоги виключити прееклампсію. Під час лабораторного обстеження виявлено підвищення рівня лейкоцитів до $15,1 \times 10^9 / \text{л}$, нормальні показники амілази та ліпази

Результати лабораторних досліджень крові хворих основної групи (I) на 1, 3-ю і 5-у добу захворювання

Показник	1-а доба	3-я доба	5-а доба
Лейкоцити	15,1±0,7	15,7±0,5	13,3±0,3
Альфа-амілаза	148,3±2,7	489,0±2,4	374,2±1,4
Ліпаза	239,5±1,2	521,0±1,4	322,4±1,1
Панкреатична еластаза сироватки крові	11,3±0,3	13,5±0,4	13,2±0,4

крові, відсутність змін підшлункової залози, характерних для гострого панкреатиту, за даними УЗД, але у 10 (16,4%) вагітних виявлено холелітіаз без ознак холедохолітіазу.

Дослідження панкреатичної еластази сироватки крові встановило підвищення рівня даного показника у 3 рази – до 10,6 нг/мл, що дало змогу встановити діагноз гострого панкреатиту та своєчасно розпочати специфічне лікування.

Решта 30 (49,2%) вагітних мали типові скарги і клінічну картину гострого панкреатиту, показники лейкоцитозу – до $15,1 \times 10^9$ /л, але підвищення рівня амілази та ліпази під час госпіталізації було відзначено не у всіх вагітних: відповідно амілази у 15 (24,6%) вагітних – до 148,3 од./л та ліпази у 18 (29,5%) – до 239,5 од./л разом зі змінами у підшлунковій залозі, що характерні для гострого панкреатиту. У 12 (19,7%) вагітних поряд з типовими скаргами (біль у животі оперізуючого характеру, нудота, блювання), високим рівнем лейкоцитозу показники амілази та ліпази крові знаходились у межах норми, тоді як рівень панкреатичної еластази сироватки крові у них був підвищений у 3,2 разу та становив до 11,3 нг/мл, що також дало змогу своєчасно розпочати лікування гострого панкреатиту.

Результати лабораторних досліджень крові хворих основної групи наведено у табл. 1.

Діагноз був підтверджений під час подальшого лабораторного контролю амілази та ліпази крові на 3-ю та 5-у добу, де відзначено поступове підвищення їхнього рівня з відповідними змінами підшлункової залози (збільшення розмірів, нечіткість контурів) на УЗД.

За даними УЗД окрім набрякових змін підшлункової залози виявлено холелітіаз з розширенням холедоху до 8–10 мм та ознаками жовтяниці (загальний білірубін на рівні $72,4 \pm 2,1$ мкмоль/л) у 13 (21,3%) пацієнток. У цих вагітних під час виконання МРХПГ(MRSP) діагностовано мініхоледохолітіаз у 4 (6,6%) вагітних у II та III триместрах. Під час ЕФГДС у даній категорії хворих виявлено ерозивну гастропатію у 37 (60,7%) пацієнток.

Отже, за результатами дослідження даних основної групи виявлено, що показники еластази сироватки крові були високими у 100% хворих у 1-у добу захворювання, тоді як рівень амілази та ліпази крові на 1-у добу був високим лише у 25% та 30% відповідно. Загалом у пацієнток основної групи холелітіаз виявляли у 23 (37,7%) вагітних, з них мініхоледохоліаз – у 4 (6,6%), без ознак жовтяниці. Концентрація панкреатичної еластази сироватки крові зростає вже через декілька годин від початку захворювання, а на 3-ю добу досягла максимальних показників, які свідчили про розвиток гострого панкреатиту. За рахунок тривалого періоду напіврозпаду концентрація панкреатичної еластази залишалась підвищеною протягом кількох днів (в основному 3–5 днів). Це свідчить про специфічність панкреатичної еластази сироватки крові у ранній діагностиці гострого панкреатиту у вагітних.

На момент виписки концентрація сироваткової еластази була у межах норми у всіх пацієнток основної групи. УЗ-моніторинг проводили кожні 3–5 днів від початку захворювання.

Медикаментозне лікування було спрямовано на зменшення панкреатичної секреції, купірування больового синдрому

і проведення замісної ферментної терапії у разі розвитку зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

Незважаючи на необхідність мінімізації консервативної терапії у вагітних, лікування було адекватним тяжкості захворювання.

Курс консервативної терапії при легкому панкреатиті передбачав:

1. Створення функціонального спокою для підшлункової залози (голод, локальна гіпотермія, зондування і аспірація шлункового вмісту).

2. Застосування спазмолітичної терапії: міотропні спазмолітики (дротаверин, папаверин), холінолітики (платифілін).

3. Купірування больового синдрому: нестероїдні протизапальні препарати.

4. Використання інгібіторів шлункової секреції (антисекреторні препарати – H2-блокатори, ППП, агоністи опіоїдних рецепторів).

У разі наростання тяжкості гострого панкреатиту виконували:

5. Корекцію гіповолемічних і водно-електролітичних розладів, дії щодо поліпшення мікроциркуляції, пригнічення вільнорадикального окиснення: інфузії кристалічних розчинів, колоїдів.

6. Превентивне призначення антибактеріальних препаратів: II–III покоління захищених сульбактамом (цефоперазон), у разі розвиненого панкреонекрозу – карбапенемі (меропенем).

7. У разі загрози переривання вагітності або виникнення передчасних пологів призначали спазмолітики, препарати магнію, мікронізований прогестерон і профілактику РДС бетаметазоном за загальноприйнятною схемою.

Ураховуючи ранню діагностику панкреатиту в основній групі, вдалося отримати позитивний ефект від консервативної терапії у 27 (44,3%) вагітних. У 19 (31,1%) вагітних з біліарним панкреатитом на тлі виявленого холелітіазу після купірування симптомів гострого панкреатиту та стабілізації загального стану виконано лапароскопічну холецистектомію. З них у 4 (6,6%) випадках при мініхоледохолітіазі першочергово проводили ЕРПХГ, папілосфінктеротомію з літеекстракцією, після чого виконували лапароскопічну холецистектомію у II та III триместрах вагітності.

У решти пацієнток за даними УЗД виявлено зміни підшлункової залози (збільшення розмірів, зниження ехогенності, набряк, накопичення рідини у бурса оменталіс, парапанкреатичних просторах більш ніж 50 мл³). У разі рідинних скупчень більше 50 мл³ виконували пункції та дренажування сальникової сумки під контролем УЗД. Даний метод був використаний у 8 (13,1%) вагітних у II та III триместрах вагітності. У 4 (6,6%) пацієнток на МРТ було виявлено наявність секвестрів, виконано їхнє лапароскопічне видалення та дренажування черевної порожнини у II та III триместрах вагітності. У 3 (4,9%) випадках на 32-у, 37-у та 38-у тижнях вагітності відповідно виконано відкриті хірургічні втручання, видалення секвестрів та проведено некретомію, абдомінізацію залози, формування бурсостоми і дренажування парапанкреатичної заочеревинної клітковини після першочергового виконання кесарева розтину; в одному випадку, що супроводжувався перитонітом, була виконана гістеректомія

Результати лабораторних досліджень крові хворих групи порівняння (II) на 1-у, 3-ю та 5-у добу захворювання

Показник	1-а доба	3-я доба	5-а доба
Лейкоцити	16,2±0,4	16,5±0,7	15,4±0,9
Альфа-амілаза	349,6±2,5	391,1±1,9	477,6±2,4
Ліпаза	403,0±2,8	569,0±1,4	543,4±2,8

без додатків матки. Тривалий післяпологовий та післяопераційний періоди (35±1,9 доби) завершилися одужанням цих породіль.

За результатами обстеження II групи (порівняння) виявили 30 (48,4%) вагітних, які мали патогномічні скарги та клінічні ознаки гострого панкреатиту (оперізуючий біль в епігастрії, нудоту, блювання), високий лейкоцитоз – до $16,1 \times 10^9/\text{л}$, амілаземію та ліпаземію крові – до 349 од./л та 403 од./л у 1-у добу від початку захворювання відповідно. За даними УЗД відзначено характерні зміни для гострого панкреатиту (збільшення розмірів, нечіткість контурів, зниження чи підвищення ехогенності підшлункової залози). З них – за результатами УЗД – холелітіаз діагностовано у 12 (19,4%), холедохолітіаз – у 2 (3,2%) вагітних, який супроводжувався ознаками жовтяниці (рівень загального білірубіну – до $86,2 \pm 1,9$ мкмоль/л). Тоді як решта 32 (51,6%) вагітних госпіталізовані зі скаргами на біль у животі, нудотою, з лейкоцитозом до $16,2 \times 10^9/\text{л}$, але з рівнем амілази та ліпази у межах норми.

Результати лабораторних досліджень наведено у табл. 2.

Рівень панкреатичної еластази вагітним групи порівняння не визначали. Під час УЗД при госпіталізації виявлено холелітіаз в 11 (17,7%) пацієнок без ознак холедохолітіазу та типові зміни підшлункової залози, характерні для гострого панкреатиту.

Але у зв'язку зі збільшенням кількості типових скарг та наростання клініки гострого панкреатиту у даної категорії хворих виконано УЗД на $8 \pm 2,1$ доби та виявлено збільшення розмірів підшлункової залози, нечіткість контурів, підвищення ехогенності, оментобурсит. Під час виконання контролю показників амілази та ліпази крові було підтверджено їхнє значне збільшення – до $477,6$ од./л та $543,4$ од./л відповідно. У зв'язку з цим діагноз гострого панкреатиту був встановлений на $8 \pm 2,1$ доби, тобто пізніше порівняно з I групою.

МРТ-дослідження через 3–4 тиж підтвердило наявність некрозу підшлункової залози у 20 (32,3%) жінок, запальних змін у заочеревинній клітковині, пов'язаних з виходом панкреатичного секрету за межі підшлункової залози, – у 8 (12,9%) пацієнок, в 1 (1,6%) випадку – тільки у формі інфільтрації. До того часу сформувалися некротичні панкреатичні та парапанкреатичні рідинні скупчення у 12 (19,4%) вагітних.

Від консервативного методу лікування вдалось отримати позитивний ефект у II групі лише у 21 (33,9%) вагітної. Це пояснюється тим, що діагноз гострого панкреатиту встановлено значно пізніше порівняно з основною групою, тому відповідно консервативна терапія розпочата значно пізніше. З 23 (37,1%) випадків виявленого холелітіазу лапароскопічна холецистектомія була виконана лише у 15 (24,2%) пацієнок. У решті вагітних не вдалось виконати лапароскопічну холецистектомію у зв'язку з тяжкістю захворювання.

За наявності холелітіазу та холедохолітіазу у 2 (3,2%) випадках відповідно було виконано ЕРПХГ з папілосфінктеротомією і літоекстракцією та подальшою лапароскопічною холецистектомією.

З причини пізньої діагностики гострого панкреатиту, виникнення ускладнень (надмірне накопичення рідини, прогресування гострого інфікованого панкреонекрозу, ускладне-

ного перитонітом) відкриті оперативні втручання виконано у 24 (38,7%) випадках, що включали лапаротомію з виконанням кесарева розтину, некрсеквестректомією підшлункової залози, дренажуванням сальникової сумки, і у трьох випадках перитоніту на тлі гострого панкреатиту було проведено гістеректомію без додатків матки.

Один, найбільш тяжкий, випадок гострого панкреатиту на тлі септичних ускладнень, перитоніту після розродження шляхом кесарева розтину на 38-у тиждні вагітності й проведеної гістеректомії закінчився летально (випадок материнської смертності). Незважаючи на проведені хірургічні заходи та розширений спектр потужної консервативної терапії покращити перебіг захворювання не вдалося у зв'язку з виникненням септичних ускладнень та поліорганної недостатності.

Отже, використання розробленого комплексного лікувально-діагностичного алгоритму з доповненням лабораторних методів діагностики та визначенням панкреатичної еластази сироватки крові дозволило виявити гострий панкреатит в основній групі на ранній стадії захворювання у 100% хворих вагітних проти 48,4% – у групі порівняння. Це дозволило вчасно розпочати специфічне лікування гострого панкреатиту та обмежитись лише консервативними заходами в основній групі у 44,3% проти 33,9% у групі порівняння. Також досягнуте покращання результатів лікування основної групи пов'язане з використанням малоінвазивних втручань шляхом виконання пункцій та лапароскопічних операцій. Лише у 3 (4,9%) випадках у III триместрі вагітності проведено розродження шляхом кесарева розтину з виконанням хірургічного втручання на підшлунковій залозі з дренажуванням сальникової сумки, що дозволило уникнути летальності.

З огляду на те, що у групі порівняння, де були проведені традиційні методи діагностики, діагноз гострого панкреатиту було встановлено лише на $8 \pm 2,0$ доби від початку захворювання, у 26 (41,9%) випадках це призвело до розвитку ускладнень, які підтверджуються кількістю відкритих хірургічних втручань. Також це призвело до ускладнень перебігу вагітності і пологів та одного випадку материнської летальності.

ВИСНОВКИ

1. Рання діагностика гострого панкреатиту у вагітних окрім детального вивчення анамнезу захворювання і скарг, результатів традиційних лабораторних біохімічних показників альфа-амілази та ліпази крові, УЗД ґрунтується на визначенні рівня панкреатичної еластази сироватки крові, що в основній групі підтвердило її високу прогностичну цінність (100% випадків).

2. Використання розробленого діагностично-лікувального алгоритму ведення гострого панкреатиту у вагітних основної групи дозволило досягнути ефекту від консервативної терапії у 27 (44,3%) вагітних, суттєво зменшити кількість хірургічних втручань, ускладнень вагітності і пологів, зменшити показники перинатальної і материнської захворюваності та смертності порівняно з контрольною групою ($p \leq 0,05$).

3. Запорука успіху комплексного лікування гострого панкреатиту на тлі вагітності – злагоджена робота лікарів акушерів-гінекологів, хірургів та анестезіологів.

Ведение беременности и родоразрешения женщин на фоне острого панкреатита

О.В. Голяновский, Я.П. Фелештинский, Т.П. Павлив, Д.А. Гончаренко

Частота острого панкреатита во время беременности составляет от 1:1000 до 1:10 000 родов. Билиарный панкреатит усложняет от 1:1500 до 1:3300 беременностей. Развитие осложненного течения беременности и родов связано с трудностями диагностики панкреатита, поздним установлением диагноза и неопределенностью лечебной тактики.

Цель исследования: совершенствование ранней диагностики и комплексного лечения острого панкреатита у беременных с целью уменьшения показателей осложнений со стороны матери и плода/новорожденного.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов диагностики и комплексного лечения 123 беременных в сроках 16–38 нед гестации. Основная группа (I) – 61 беременная с острым панкреатитом, находившиеся на лечении в период с 2012 по 2018 г., у которых применяли разработанный диагностически-лечебный алгоритм; группа сравнения (II) – 62 беременные, находившиеся на лечении в период с 2006 по 2012 г., у которых использовали традиционные методы лечения и диагностики.

Результаты. В основной группе при применении диагностически-лечебного алгоритма в 100% случаев был выявлен острый панкреатит на ранней стадии заболевания, что позволило получить эффект от консервативной терапии у 27 (44,3%) беременных, а у 31 (50,8%) – с использованием родоразрешения и хирургических вмешательств, а также избежать послеоперационной летальности, тогда как в группе сравнения эффект от консервативного лечения был достигнут только в 21 (33,9%) случае, а летальность составила 1 (1,6%) на фоне панкреонекроза и инфекционных осложнений. В группе сравнения у 26 (41,9%) пациенток этот диагноз был установлен на 8±2,1 сут от начала заболевания.

Заключение. Применение комплексного диагностически-лечебного алгоритма по сравнению с традиционными методами позволяет диагностировать острый панкреатит у беременных на ранней стадии, уменьшить число осложнений и снизить летальность.

Ключевые слова: беременность, острый панкреатит, диагностика, лечение.

Features of early diagnosis and treatment tactics of acute pancreatitis in pregnant women

O.V. Golyanovskiy, Ya.P. Feleshtynskiy, T.P. Pavliv, D.O. Goncharenko

The frequency of acute pancreatitis during pregnancy is from 1: 1000 to 1:10 000 of deliveries. Biliary pancreatitis complicates the pregnancies from 1: 1500 to 1: 3300. The development of complications is associated with difficulty in diagnosis and late determination of diagnosis.

The objective: improvement of early diagnosis and complex treatment of acute pancreatitis in pregnant women in order to reduce the complications of the mother and the fetus / newborn.

Materials and methods. The analysis of diagnostic results and complex treatment of 123 pregnant women was carried out. The treatment group consisted of 61 pregnant women with acute pancreatitis for the period from 2012–2018, using the developed diagnostic and treatment algorithm and the experimental group included 62 pregnant women, from 2006 to 2012, using traditional methods of treatment and diagnosis.

Results. In the treatment group, when applying the diagnostic and treatment algorithm, 100% of patients had acute pancreatitis at an early stage of the disease, which allowed us to obtain the effect of conservative therapy in 27 (44.3%) pregnant women, in 31 (50.8%) cases with the use of delivery and surgical interventions and avoid postoperative lethality, whereas in the experimental group, the effect of conservative treatment was only in 21 (33.9%) cases, and the mortality rate was 1 (1.6%) with pancreonecrosis. In the experimental group in 26 (41.9%) patients, this diagnosis was established only on day 8 ± 2.1 from the onset of the disease.

Conclusion. The use of a diagnostic and therapeutic algorithm in comparison with traditional methods can diagnose acute pancreatitis in pregnant women at an early stage, reduce the number of pregnancy complications and maternal mortality.

Key words: pregnancy, acute pancreatitis, diagnosis, treatment.

Сведения об авторах

Голяновский Олег Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 03680, г. Киев, ул. Героев Севастополя, 30; тел.: (044) 489-49-35. E-mail: obstet.gynec@gmail.com

Фелештинский Ярослав Петрович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 03680, г. Киев, ул. Героев Севастополя, 30; тел.: (044) 42-98-27. E-mail: surgeryproctology@ukr.net

Павлив Татьяна Петровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 03680, г. Киев, ул. Героев Севастополя, 30; тел.: (050) 728-22-80. E-mail: teaaana@gmail.com

Гончаренко Дмитрий Александрович – Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, 03680, г. Киев, ул. Героев Севастополя, 30; тел.: (097) 930-00-29

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ducarme G, Maire F, Chatel P, Luton D, Hammel P. Acute pancreatitis during pregnancy: a review. J Perinatol. 2014 Feb; 34(2): 87–94. Published online 2013 Dec 19. Doi: 10.1038/jp.2013.161.
- Scott Tenner, John Baillie, John DeWitt, Santhi Swaroop Vege, American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol. 2013 Sep; 108(9): 1400–1416. Published online 2013 Jul 30. Doi: 10.1038/ajg.2013.218.
- Mamchich V.I., Goljanovskij O.V., Kandaurova I.V., Pilipenko T.Ju., Josipenko M.A., Litvinec Ju.O. Osobnosti diagnostiki i lechenija ostrogo pankreatita u beremennyh // Hirurgija Ukrainy. – 2015. – № 4. – S. 28–32.
- Bereznytskyi Ya. S., Duka R. V. ta in. Rezultaty likuvannia patsientiv z hostryim pankreatytom v umovakh bahatoprofilnoho khirurhichnoho stacionaru // Zb. nauk. pr. spivrobot. NMAPO imeni P.L. Shupyka. – 2014. – № 23 (2). – S. 54–61.
- Dronov A.I. Osobnosti patogeneticheskogo podhoda k lecheniju ostrogo nekroticheskogo pankreatita / A.I. Dronov, I.A. Koval'skaja, V.Ju. Uvarov // Ukrain'skij zhurnal hirurhii. – 2013. – № 3. – S. 145–149.
- Kopchak K.V., Duvalko A.V., Pererva L.A., Davidenko N.G., Kvasivka A.A., Suhachev S.V. (2013). Pervyj opyt laparoskopicheskoy no-touch pankreatoduodenal'noj rezekcii. Klinicheskaja hirurgija, (9), 73–74.
- Eremina E. Ju. Pankreatit u beremennyh // PM. – 2012. – № 3 (58).
- Wilcox C. M., Varadarajulu S., Morgan D., Christein J. Progress in the management of necrotizing pancreatitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 Dec; 4(6): 701–708. Doi: 10.1586/egh.10.75.
- Feleshtynskiy Ya.P., Bondarenko M.D., Bondarchuk B.H., Karpenko O.V. Analiz rezultativ likuvannia hostroho pankreatytu v Kyivskii oblasti // Khirurgiia Ukrainy. – 2016. – № 3. – S. 44–49.
- Shherbakov V.I. // Akusherstvo i ginekologija: nauchno-prakticheskij zhurnal. – 2017. – № 3. – S. 50–54.
- Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P.A. Banks [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62. – P. 102–111. Doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.

Статья поступила в редакцию 29.06.2018

Вивчення біотопупологових шляхів у вагітних з маловоддям

І.О. Басюга

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

У статті приведений клініко-статистичний аналіз мікробіоценозупологових шляхів у вагітних з маловоддям та дані щодо застосування етіотропного лікування для зниження частоти інфікування плода та новонародженого.

Мета дослідження: вивчення біотопу вагінального вмісту під час вагітності, яка ускладнена маловоддям.

Матеріали та методи. Обстежено 120 вагітних з маловоддям у терміні гестації 27–29 тиж (основна група); 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності увійшли до контрольної групи. Діагноз маловоддя встановлено на підставі комплексного обстеження вагітних у терміні 27–30 тиж гестації за допомогою стандартного визначення індексу амніотичної рідини. Усім жінкам проведено бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження, а також визначення антигенів до хламідій, уреоплазм, мікоплазм, вірусу генітального герпесу, цитомегаловірусу.

Результати. В основній групі жінок діагностовано уреоплазмоз, гарднерельоз, хламідіоз, трихомоніаз, гриби роду *Candida*, більш ніж у половини виявлено підвищену концентрацію умовно-патогенних бактерій (стафілокок епідермальний, сапрофітний, золотистий, кишкова паличка, ентерокок фекальний), генітальний герпес, цитомегаловірус. У переважній більшості осіб основної групи зареєстровано бактеріальну інфекцію статевих шляхів – у 69,17% та змішану бактеріально-вірусну інфекцію – у 30,83%.

Заключення. Отримані дані свідчать, що вагітних з урогенітальними інфекціями, запальними захворюваннями органів малого таза, обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом слід віднести до групи високого ризику щодо розвитку маловоддя.

Ключові слова: вагітність, мікробіоценоз піхви, маловоддя, інфекції.

За останні роки в Україні простежується збільшення кількості випадків внутрішньоутробної інфекції (ВУІ) та її значущість у формуванні акушерсько-гінекологічної патології, перинатальної та неонатальної захворюваності і смертності. Частота ВУІ коливається від 6–53% і серед недоношених дітей – до 70% [1]. Найближчі та віддалені наслідки впливу ВУІ стають причиною відхилень у стані здоров'я дітей раннього віку та інвалідизації у дітей старших вікових груп. Під внутрішньоутробною інфекцією розуміють не лише поширення інфекційних агентів в організмі плода, але і патофізіологічні зміни, які вони зумовлюють у різних органах та системах в анте- чи інтранатальний період або після народження. Внутрішньоутробне інфікування не має клінічних проявів, але відбувається проникнення збудника в організм плода. Відсутність захворювання у плода можна пояснити мобілізацією імунітету та захисних механізмів у системі «мати–плацента–плід» [1–3].

Труднощі діагностики внутрішньоутробної інфекції пов'язані перш за все із широкою поширеністю персистувальних інфекцій та умовно-патогенних збудників у людській популяції, неоднозначністю у можливій реалізації інфекційного процесу та неспецифічністю клінічних проявів. Діагностику

ВУІ в анте- і постнатальний періоди слід проводити з урахуванням даних анамнезу, виявлених ехографічних маркерів та клінічної симптоматики [3, 4, 6, 7].

Відомі п'ять основних шляхів проникнення інфекції в організм вагітної: висхідний, низхідний, гематогенний, трансплацентарний та змішаний. Найбільший ризик становить висхідний шлях інфікування, за якого інфекція з піхви через канал шийки матки може проникнути у порожнину матки [6, 7]. У разі інфікування на ранніх термінах гестації формуються інфекційні ембріопатії, які проявляються вадами розвитку, первинною плацентарною недостатністю та часто вагітністю, яка не розвивається або мимовільно переривається. Інфікування на пізніх термінах вагітності може супроводжуватись затримкою внутрішньоутробного розвитку плода, вторинною плацентарною недостатністю, багатоводдям, маловоддям [5, 7, 8].

Мета дослідження: вивчення біотопу вагінального вмісту під час вагітності, яка ускладнена маловоддям.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі Івано-Франківського міського клінічного перинатального центру проведено обстеження 120 вагітних з маловоддям у терміні гестації 27–29 тиж (основна група); 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності увійшли до контрольної групи. Забір матеріалу для бактеріоскопічного дослідження проводили із стандартних точок (канал шийки матки, заднє склепіння піхви, осад першої порції сечі) з мікроскопією нативних мазків та діагностикою патогенної флори (грамнегативні палички, коки, гриби, трихомонади та ін.). Матеріал для бактеріологічного дослідження вмісту каналу шийки матки та заднього склепіння піхви забирали за допомогою стерильного тампону. Обстеження проводили за методикою секторального посіву на щільні середовища, що дозволяє визначити ступінь мікробного обмінення та виявити максимально можливий спектр аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори. Для визначення антигенів до хламідій, уреоплазми, мікоплазми, вірусу генітального герпесу, цитомегаловірусу у каналі шийки матки використовували набори реагентів для полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) до зазначених вище видів інфекцій (відповідно «АмплиСенс Chlamidia tr.-FL», «АмплиСенс Ureaplasma spp.-FL», «АмплиСенс Micoplasma gom.gen-FL», «АмплиСенс HSV I, II-FL», «АмплиСенс CMV-FL»).

Діагноз маловоддя встановлено на підставі комплексного обстеження вагітних у 27–30 тиж за допомогою стандартного визначення індексу амніотичної рідини (ІАР) на апараті «Voluson 730» (Японія) з датчиком з частотою 5 МГц за загальноприйнятою методикою. Кількість навколоплідних вод оцінювали під час УЗД-сканування у чотирьох квадрантах порожнини матки, у кожному з яких визначали глибину (вертикальний розмір) найбільшої кишені амніотичної порожнини, вільної від частин плода. Сума чотирьох цих показників визначає індекс амніотичної рідини (ІАР). Діагноз маловоддя встановлювали за наявності ІАР нижче 5-го перцентилля, нормальне значення даного показника – у межах 5–97,5 перцентилля (J. Phelan et al., США).

Стан інфікованості статевих шляхів в обстежених вагітних

Показник	Основна група, n=120		Контрольна група, n=30	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Хламідіоз	10	8,33±2,52°	-	-
Уреаплазмоз	34	28,33±4,11°	-	-
Мікоплазмоз	7	5,83±2,14°	-	-
Трихомоніаз	10	8,33±2,52°	-	-
Гарднерельоз	19	15,83±3,33°	-	-
Кандидоз	62	51,67±4,56	10	33,33±8,81
Умовно-патогенні мікроорганізми у підвищеній концентрації	72	60,00±4,47°	-	-
Генітальний герпес	22	18,33±3,53°	-	-
Цитомегаловірус	15	12,50±3,02°	-	-

Примітка. ° – Достовірність різниці щодо контрольної групи (p<0,01).

Критерії виключення з групи дослідження: вроджені вади розвитку плода, тяжка екстрагенітальна патологія у жінки, передчасний розрив амніона.

Для статистичного аналізу отриманих даних використовували програму Statistica 6.0. На підставі кількісних даних вираховували середню арифметичну величину, середнє стандартне відхилення, χ^2 -критерій, відношення шансів (odds ratio – OR). На підставі комп'ютерних програм у Microsoft Excel для категорійних (або якісних) даних проводили розрахунок відносних величин (частоти ознаки на 100 обстежених), їхніх похибок. Різницю між величинами, які порівнювали, вважали достовірною при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У проведеному дослідженні встановлено, що середній вік між жінками досліджуваних груп статистично не відрізнявся та становив у контрольній групі 27,23±0,76 року, в основній групі – 27,12±0,44 року. Слід відзначити, що половина осіб у двох групах були вагітні віком 25–30 років, практично однакову частку становили жінки віком до 25 та понад 30 років.

Ранній початок статевого життя (до 16 років) визначено у 65 (54,17±4,55%) осіб основної групи проти п'яти (16,67±6,80%) жінок у контрольній групі ($\chi^2=12,09$, p<0,01; OR=5,91; 95% CI: 2,12–16,47). Причому три та більше статевих партнерів мала кожна третя пацієнтка з маловоддям (40 обстежених – 33,33±4,30%) проти чотирьох осіб без маловоддя (13,33±6,21%; $\chi^2=3,72$, p=0,05; OR=3,25; 95% CI: 1,06–9,95). Крім того, незначна кількість пацієнток основної групи використовували презерватив як спосіб захисту від можливого інфікування і тільки періодично (17 вагітних – 14,17±3,18%).

Щодо гінекологічної патології, то привертає увагу значна кількість пацієнток основної групи, які перенесли запальні захворювання репродуктивної системи як верхніх, так і нижніх відділів статевого тракту. Так, хронічний аднексит в анамнезі мали 50 (41,7%) жінок з маловоддям порівняно зі здоровими вагітними ($\chi^2=5,53$, p<0,05; OR=3,57; 95% CI: 1,28–9,97). Також у них констатовано в 1,93 разу частіше запальні процеси нижніх відділів статевого тракту порівняно з особами із фізіологічною вагітністю ($\chi^2=10,72$, p<0,01; OR=4,19; 95% CI: 1,81–9,72). Крім того, у цієї категорії пацієнток патологію шийки матки (цервіцити, ерозії та ін.) виявляли в 1,92 разу частіше щодо контролю (OR=2,49; 95% CI: 0,95–6,54). У кожній п'ятій вагітній з маловоддям (20,83±3,71%) діагностували безплідність проти незначної кількості таких жінок у контрольній групі (10,00±5,48%). Операції на органах малого таза з приводу позаматкової вагітності, кіст, апоплексії яєчників, безплідності перенесли 18 (15,00±3,26%) обстежених в основній групі, тоді як таких втручань у жінок з фізіологічною

гестацією не зафіксовано ($\chi^2=3,79$, p=0,05; OR=11,01; 95% CI: 0,64–188,07).

Значною поширеністю запальних процесів органів малого таза, які часто призводять до дисгормональної дисфункції статевих органів, спайкових процесів, можна пояснити також і більшу кількість випадків безплідності та гінекологічних операцій у даній категорії пацієнток порівняно з жінками з фізіологічною вагітністю.

Характерним для більшості обстежених в основній групі були неодноразові періодичні курси протизапальної терапії. Однак тільки кожна п'ята особа (25 хворих – 20,83±3,71%) була до даної вагітності обстежена на наявність комплексу TORCH-інфекцій. Це переважно пацієнти, які лікувались щодо безплідності. Решта жінок не обстежувались на зазначені інфекції навіть у зв'язку з частими запальними процесами та недостатньою ефективністю їхнього лікування.

Під час оцінювання стану мікробіоценозу статевих шляхів в обстежених жінок виявлено, що інфекцій, які передаються статевим шляхом, у контрольній групі не зафіксовано у жодному випадку на відміну від основної групи (таблиця).

Практично у кожній четвертій вагітній з маловоддям діагностовано уреплазмоз ($\chi^2=9,43$, p<0,01), у 19 (15,83±3,33%; $\chi^2=4,10$, p<0,05) – гарднерельоз. З однаковою частотою в обох групах дослідження констатовано хламідіоз та трихомоніаз – по 10 (8,33±2,52%) випадків (p<0,01). Половина вагітних основної групи (51,67±4,56%) були інфіковані грибами роду Candida, а в контрольній групі була тільки третина таких жінок (33,33±8,81%).

Також у пацієнток з маловоддям достовірно частіше спостерігалися випадки інфікування умовно-патогенною мікрофлорою та вірусами порівняно з особами контрольної групи, у яких даних мікроорганізмів не було виявлено. Так, більш ніж у половини з них (72 пацієнтки 60,00±4,47%; p<0,01) констатовано підвищену концентрацію умовно-патогенних бактерій (стафілокок епідермальний, сапрофітний, золотистий, кишкова паличка, ентерокок фекальний), генітальний герпес – відповідно у 22 (18,33±3,53%, $\chi^2=5,06$; p<0,05) обстежених, цитомегаловірус – у 15 (12,50±3,02%; p<0,01).

Аналізуючи частоту інфікування обстежених вагітних, встановлено, що у переважній більшості осіб основної групи виявлено бактеріальну інфекцію статевих шляхів – у 83 (69,17±4,22%) жінок та змішану бактеріально-вірусну – у 37 (30,83±4,22%).

Поєднання двох та більше збудників в одній вагітній констатовано у більшій частині обстежених жінок основної групи. Так, 94 жінки (78,33±3,76%) були інфіковані більш ніж двома мікроорганізмами, з них у кожній п'ятій пацієнтки (27 осіб – 22,50±3,81%) було виявлено три чинники.

Натомість кількість лактобактерій у піхвовому вмісті у достатній концентрації була у достовірно більшій частині

вагітних контрольної групи порівняно з основною, що становило відповідно 28 (93,33±4,55%) та 97 (80,83±3,59%) жінок ($p < 0,05$). Аналогічну тенденцію відзначали і під час дослідження титру біфідобактерій. У 23 (76,67±7,72%) здорових осіб його рівень відповідав високим значенням, а серед жінок з маловоддям таких випадків було тільки 73 (60,83±4,46%).

Изучение биотопа половых путей у беременных с маловодием И.Е. Басюга

В статье приведены клинико-статистический анализ микробиоценоза родовых путей у беременных с маловодием и данные о возможности применения этиотропного лечения для снижения частоты инфицирования плода и новорожденного.

Цель исследования: изучение биотопа содержимого влагалища при беременности, осложненной маловодием.

Материалы и методы. Обследовано 120 беременных с маловодием в сроке гестации 27–29 нед (основная группа); 30 женщин с физиологическим течением беременности вошли в контрольную группу. Диагноз маловодия установлен на основе комплексного обследования беременных в сроке 27–30 нед гестации с помощью стандартного определения амниотического индекса. Всем женщинам проведено бактериоскопическое и бактериологическое исследование, а также определение антигенов к хламидиям, уреоплазмам, микоплазмам, вирусу генитального герпеса, цитомегаловирусу.

Результаты. В основной группе женщин диагностировано уреоплазмоз, гарднереллез, хламидиоз, трихомониаз, грибы рода *Candida*, больше чем у половины выявлено повышенную концентрацию условно-патогенных бактерий (стафилококк эпидермальный, сапрофитный, золотистый, кишечная палочка, энтерококк фекальный), генитальный герпес, цитомегаловирус. У большинства женщин основной группы обнаружено бактериальную инфекцию половых путей – у 69,17% и смешанную бактериально-вирусную – у 30,83%.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют, что беременных с урогенитальными инфекциями, воспалительными заболеваниями органов малого таза, отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом следует отнести к группе высокого риска развития маловодия.

Ключевые слова: беременность, микробиоценоз влагалища, маловодие, инфекции.

ВИСНОВКИ

Отримані дані свідчать, що вагітних з урогенітальними інфекціями, запальними захворюваннями органів малого таза, обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом слід віднести до групи високого ризику щодо розвитку маловоддя.

Learning of the biotope of maternity pathways of pregnant women with oligohydramnios I. Basiuha

The article focuses on clinical-statistical analyses of microbiocenosis of maternity pathways of women with oligohydramnios, which will enable the usage of etiotropic mediator aimed at reducing of the frequency of fetus and newborn's infecting.

The objective: to learn the biotope of vaginal environment in the process of pregnancy complicated by oligohydramnios.

Materials and methods. There were observed 120 pregnant women with oligohydramnios at gestation term of 27–29 weeks (the main group). 30 women with physiological pregnancy process constituted the control group. Oligohydramnios was diagnosed on the basis of complex examination of pregnant women at the term of 27–29 weeks with the help of standard determination of amniotic fluid index. All the women underwent bacterioscopic and bacteriological examination and detection of antigens to: chlamydia, ureaplasma, mycoplasma, virus of genital herpes, cytomegalic virus.

Results. In the main group of women there was diagnosed ureaplasmosis, Gardnerella vaginalis, chlamydiosis, trichomoniasis, *Candida albicans*, more than half of women had increased concentration of pathogenic bacteria (staphylococcus epidermidis, aureus, saprophyticus, enteric bacteria, enterococcus faecalis), genital herpes, cytomegalovirus. Most of the representatives of the main group had bacterial infection of genital tract (69,17%), and complex bacterial-viruses infection (30,83%).

Conclusion. Results of the research show that pregnant women with urogenital infections, inflammations of pelvic organs complicated by obstetrical – gynecological anamnesis should be referred to the group of high risk in reference to the development of oligohydramnios.

Key words: pregnancy, microbiocenosis of vulva, oligohydramnios, infections.

Сведения об авторе

Басюга Ирина Емельяновна – ДВНЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2. E-mail: irusja_b@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бондаренко К.Р., Мавзютов А.Р., Озолина Л.А. Ведущая роль инфекции в формировании плацентарной недостаточности // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2013;(4):3-9.
2. Вдовиченко Ю.П., Голчук Е.Н. Бактериальный вагиноз и неспецифические вагиниты – рациональная терапия // Здоровье женщины. 2013;(1):149-53.
3. Куновская Л.М. Роль и значение эндоцервикальной микрофлоры бе-

ременных в формировании кишечного микробиоценоза новорожденных детей с клиническими признаками внутриутробного инфицирования // Современ. педиатрия. 2013;(4):35-8.
4. Иванова Т.А., Гушин А.Е., Белова А.В., Асатурова О.Р., Никонов А.П. Выбор локуса для получения биологического материала при обследовании беременных на генитальные инфекции // Акушерство и гинекология. 2013;(3):98-101.

5. Jiang HY, Xu LL, Shao L, Xia RM, Yu ZH, Ling ZX et al. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis // Brain Behav Immun. 2016 Nov;58:165-72.
6. Ljubin-Sternak S, Mestrovic T. Chlamydia trachomatis and genital mycoplasmas: pathogens with an impact on human reproductive health // J Pathog. 2014;2014:183167.
7. Novakov Mikic A, Stojic S.

Study results on the use of different therapies for the treatment of vaginitis in hospitalised pregnant women // Arch Gynecol Obstet. 2015 Aug;292(2):371-6.
8. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Prasertcharoensuk W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery // Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 1;(2):CD006178.

Статья поступила в редакцию 28.06.2018

Role of genetic factors in the development of premenstrual syndrome

L.V. Pakharenko

SHEE «Ivano-Frankivsk National Medical University»

To identify risks of development of any disease is a priority of modern medicine. The article deals with ESR1 gene polymorphisms and its role in the development of premenstrual.

The objective: of this study was to investigate the frequency of polymorphic variants of A-351G gene estrogen receptor ESR1 in patients with various forms of premenstrual syndrome.

Materials and methods. Molecular genetic analysis of ESR1 gene polymorphism was determined in 50 women with premenstrual syndrome (25 women of them had edematous form of disease, 25 – neuropsychical one; 25 suffered from mild form, 25 – severe one). 25 women without diagnosis of premenstrual syndrome were examined as controls.

Results. The study of A-351G polymorphism estrogen gene ESR1 demonstrated no statistically significant differences in the frequency of distribution of genotypes and alleles between women with premenstrual syndrome and without this pathology. However, the frequency of GG genotype in women with severe PMS was significantly higher in 8,0 times compared with healthy women ($\chi^2=4,87$; $p=0,03$) and in women with edematous form of PMS – in 7,0 times ($\chi^2=3,72$; $p=0,05$).

Conclusion. Thus, a polymorphic variant of A-351G estrogen receptor gene ESR1 can be regarded as a marker for the development of premenstrual syndrome. Pathological variant GG genotype is significantly associated with the presence of edematous and severe forms of the disease.

Key words: premenstrual syndrome, genetic factors, development.

Premenstrual syndrome (PMS) – is a functional disorder of the central nervous system under the influence of adverse exogenous or endogenous factors on the background of the acquired or congenital liability of hypothalamic-pituitary-ovarian system [5]. Symptoms of psychological, endocrine, vegetative, metabolic nature arise in the luteal phase of menstrual cycle and significantly disturb usual life of a woman.

Hormonal aspects of PMS are convincing. One of the first theories of development of this disease is the theory of hyperestrogenemy. Estrogens exert their effects on cells by binding with α or β receptors. These receptors are encoded by genes ESR1 and ESR2. Expression of these genes is located not only female in genital tissues, but also in cells of the prostate, heart, lungs, kidneys, etc. [2]. There are only some reports about of ESR gene polymorphism in the development of gynecological pathology. This is possibly due to the relatively recent tendency of research and development of new technologies in medicine. Close relationship of A/G polymorphism of ESR1 gene with endometriosis and infertility on its background was found, but at the same time there is no association of ESR2 gene polymorphism with development of this disease [7]. In women with infertility and low response to ovarian stimulation genotype AG gene ESR1 was determined most frequently [4]. ESR1 gene polymorphism may be associated with the development of dysmenorrhea [12], migraine [9, 10], the regulation of behavior and mood of women [8, 11].

The objective: of this study was to investigate the frequency of polymorphic variants of A-351G gene estrogen receptor ESR1 in patients with various forms of PMS.

MATERIAL AND METHODS

The study included 200 women with premenstrual syndrome, which formed basic group. The control group consisted of 50 healthy women without diagnosis of PMS. Verification of diagnosis and severity of disease (mild and severe) was performed according to Order of Ministry of Health of Ukraine № 676 from 31.12.2004 [5]. Diagnosis of PMS was exhibited by presence of cyclical manifestations of the disease in the luteal phase of menstrual cycle on the basis of history-taking and results of patient's self-observation diary for 2–3 menstrual cycles (R. Moos Menstrual Distress Questionnaire). Form of PMS (edematous, neuropsychical, cephalgic, crisis) was determined in accordance with the classification of V.P. Smetnik's [6]. Clinical examination was carried out on the basis of Ivano-Frankivsk clinical maternity hospital (Ivano-Frankivsk, Ukraine).

Inclusion criteria: the reproductive age (18–44 years), regular menstrual cycle, presence of PMS, written consent of the patient. Exclusion criteria: pregnancy, lactation, disorders of menstrual cycle, focal lesions of breast, abnormal uterine bleeding of unknown etiology, acute inflammation of pelvic organs, tumors of uterus and ovaries of unknown etiology, endometrial hyperplasia, genital endometriosis, severe somatic pathology in the history, organic pathology of the central nervous system, mental illness, hormonal tumors, diabetes, adrenal diseases, thyroid pathology, malignant tumors in the present or in anamnesis, premenstrual dysphoric disorder, women who took psychotropic medications or hormonal therapy within the last 3 months.

The average age of women in control and basic groups was not statistically different and was respectively 28.82 ± 0.76 and 30.13 ± 0.36 years ($p=0.08$). Age of menarche corresponded in two groups – 12.94 ± 0.13 and 12.86 ± 0.06 years and had no differences depending on the form of PMS ($p>0.05$). We found that the average age of onset of this disease was 23.79 ± 0.29 years. 45 (90.0%) women in control group had a history of gynecological diseases, 31 (62.0%) women of them had two or more diseases. In basic group we noticed a similar trend, the figures were 198 (99.0%) and 136 women (68.0%) respectively. A significant percentage of gynecological pathology occupied chronic inflammation of uterine appendages (68.0% and 83.5%, respectively), as well as inflammation of the lower genital tract (44.0% and 54.5%). 26.0% of women in both groups had menstrual disorders in anamnesis. Only 22 women (44.0%) in control group had a history of pregnancy, which was 1.59 times lower than in basic group (140 women – 70.0%; $\chi^2=10.74$; $p=0.001$, OR=2.97, 95% CI 1.57–5.60; $p<0.001$). Noteworthy is the fact that women with PMS had more labors – 64.5% versus 38.0% in control group ($\chi^2=10.56$; $p=0.001$, OR=2.96, 95% CI 1.56–5.62; $p<0.001$).

Given that the most common forms of PMS are edematous and neuropsychical ones, we performed molecular genetic analysis of ESR1 gene polymorphism in 50 women of basic group: 25 of them had edematous form of disease, 25 – neuropsychical one; 25 of them suffered from mild PMS, 25 – severe. Also 25 women of control group were examined.

A-351G polymorphism of the estrogen receptor gene ESR1 was determined in the research laboratory of Department of

The frequency of A-351G polymorphism of the estrogen receptor gene ESR1 in women with different forms of premenstrual syndrome

Groups	n	GG genotype		AG genotype		AA genotype	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Control group	25	1	4.0	15	60.0	9	36.0
Edematous form of PMS	25	7	28.0	9	36.0	9	36.0
Neuropsychical form of PMS	25	4	16.0	11	44.0	10	40.0
Mild form of PMS	25	3	12.0	14	56.0	8	32.0
Severe form of PMS	25	8	32.0	6	24.0	11	44.0
Basic group, total	50	11	22.0	20	40.0	19	38.0

Medical Genetics, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education (Kyiv). Material for the study was the peripheral blood, which was taken into tubes with EDTA in amount of 2.7 ml, then DNA was isolated using a commercial set "DNA-sorb-B" (Institute of Epidemiology of the Ministry of Health of Russian Federation). After the polymerase chain reaction with the reagents of the company Fermentas (Lithuania) in thermocycler «FlexCycler» (Analytik, Jena, Germany) restriction fragment length polymorphism was analyzed. The amplification products of A-351G gene ESR1 fragments were splitted using restriction endonuclease PvuII. Then, electrophoresis of resulting fragments in 2% agarose gel with the addition of ethidium bromide and visualization by computer system Vitran were performed

For statistical analysis of the results we used the criterion χ^2 , odds ratio (OR), confidence interval (CI).

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

We found no statistically significant differences in the distribution of allele and genotype frequencies of A-351G polymorphic estrogen receptor gene ESR1 between women of control and basic groups. The frequency of heterozygous genotype AG was similar in both groups, but among healthy women it met in 1.50 times more often than in patients with PMS and reached 60.0% and 40.0%, respectively (table). In women with neuropsychical and mild forms of disease AG genotype was predominant. However, we found that 24.0% of women with severe PMS found significantly lower in 2.50 times frequency of AG genotype compared with healthy women ($\chi^2=5.25$; $p=0.02$, OR=0.21, 95% CI 0.06–0.71; $p=0.01$). In women of basic group GG genotype was determined at 5.50 times more than of control one, but the differences did not reach statistical significance ($\chi^2=2.79$; $p=0.09$; OR=6.77, 95% CI 0.82–55.79; $p=0.07$). Mark OR of the distribution of GG genotype in women with PMS compared with healthy women greater than 1, namely 6.77, may indicate a possible association of AG polymorphism in the development of the disease.

Women with edematous form of PMS had significantly greater in 7.0 times frequency of GG genotype (28.0%) than in control group ($\chi^2=3.72$, $p=0.05$; OR=9.33, 95% CI 1.05–82.78,

$p=0.04$). A rate of GG genotype in women with severe PMS met more often in 8.0 times compared with healthy women, and accounted for 32.0% ($\chi^2=4.87$, $p=0.03$; OR=11.29, 95% CI 1.29–98.89, $p=0.03$). The odds ratio of groups with edematous and severe forms of PMS compared with control group is high, and points to the link of GG genotype with the occurrence of a certain form of the disease. Thus, GG genotype may be regarded as a marker for increased risk of PMS, namely, its severe and edematous forms.

The frequency of the homozygous AA genotype was similar in control and basic groups and did not differ significantly depending on the clinical form and course of the disease.

G allele was determined in 31 (62.0%) women with PMS and 16 (64.0%) healthy women, A allele – in 49 (98.0%) and 24 (96.0%) persons, respectively. Distribution of G allele in women with various forms of PMS was approximately the same: in patients with edematous form it was determined in 16 (64.0%) women, neuropsychical – 15 (60.0%), mild – 17 (68.8%), severe – 14 (56.0%). A allele was found in 18 (72.0%) women with edematous form of PMS, 21 (84.0%) – neuropsychical, 22 (88.0%) – mild, 17 (68.0%) – severe. Statistically significant differences between groups were not observed.

Estrogen receptor gene ESR1 polymorphism as a factor of development of PMS is studied poorly. N.V. Aganezova indicates approximately the same distribution of genotypes A/G gene ESR between women with PMS and without this pathology, which corresponds to the results of our study. The author confirms that for women with PMS and genotype GG are characterized by mood swings, as well as such phenomena as affective lability, tendency to asthenic, hypochondriacal, anancastic features [1]. Therefore, this genotype she sees as «a marker which indirectly predisposes originality emotional and personal characteristics of women with PMS» [3].

CONCLUSION

A polymorphic variant of A-351G estrogen receptor gene ESR1 can be regarded as a marker for the development of PMS. Pathological variant GG genotype was significantly associated with the presence of edematous and severe forms of the disease.

Роль генетических факторов в развитии предменструального синдрома
Л.В. Пахаренко

Определение рисков развития болезни является приоритетным направлением современной медицины. Статья посвящена изучению роли полиморфизма гена ESR1 в развитии предменструального синдрома.

Цель исследования: изучение частоты полиморфных вариантов A-351G гена–рецептора эстрогена ESR1 у больных с различными формами предменструального синдрома.

Материалы и методы. Проведен молекулярно-генетический анализ полиморфизма гена ESR1 у 50 женщин с предменструальным синдромом, из них у 25 женщин диагностировано отечную форму заболевания, у 25 – нейropsychическую, а также 25 женщин имели легкую форму патологии, 25 – тяжелую. Также было обследовано 25 женщин без данного диагноза.

Результаты. В результате исследования A-351G полиморфного локуса гена–рецептора эстрогена ESR1 не было выявлено статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей между женщинами с предменструальным синдромом и без этой патологии. Однако частота генотипа GG у женщин с тяжелой формой заболевания была достоверно выше – в 8,0 раза по сравнению со здоровыми женщинами ($\chi^2=4,87$; $p=0,03$), а у женщин с отечной формой – в 7,0 раза ($\chi^2=3,72$; $p=0,05$).

Заключение. Таким образом, полиморфный вариант A-351G гена–рецептора эстрогена ESR1 можно рассматривать как маркер развития предменструального синдрома. Патологический вариант GG-генотипа достоверно ассоциируется с наличием отечной и тяжелой форм заболевания.

Ключевые слова: предменструальный синдром, генетические факторы, развитие.

Роль генетичних факторів у розвитку передменструального синдрому
Л.В. Пахаренко

Визначення ризиків розвитку хвороби є пріоритетним напрямком сучасної медицини. Стаття присвячена вивченню ролі поліморфізму гена ESR1 у розвитку передменструального синдрому.

Мета дослідження: вивчення частоти поліморфних варіантів А-351G гена-рецептора естрогену ESR1 у хворих з різними формами передменструального синдрому.

Матеріали та методи. Проведено молекулярно-генетичний аналіз поліморфізму гена ESR1 у 50 жінок з передменструальним синдромом, з них у 25 жінок діагностовано набрякову форму захворювання, у 25 – нейропсихічну, а також 25 жінок мали легку форму патології, 25 – тяжку. Також було обстежено 25 жінок без цього діагнозу.

Результати. У результаті дослідження А-351G поліморфного локусу гена-рецептора естрогену ESR1 не було виявлено статистично значущих відмінностей у розподілі частот генотипів і алелів між жінками з передменструальним синдромом і без цієї патології. Однак частота генотипу GG у жінок з тяжкою формою захворювання була достовірно вищою – у 8,0 разу порівняно зі здоровими жінками ($\chi^2=4,87$; $p=0,03$), а у жінок з набряковою формою – у 7,0 разу ($\chi^2=3,72$; $p=0,05$).

Заключення. Отже, поліморфний варіант А-351G гена-рецептора естрогену ESR1 можна розглядати як маркер розвитку передменструального синдрому. Патологічний варіант GG-генотипу достовірно асоціюється з наявністю набрякової і тяжкої форм захворювання.

Ключові слова: передменструальний синдром, генетичні фактори, розвиток.

Сведения об авторе

Пахаренко Людмила Владимировна – Кафедра акушерства и гинекологии Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (097) 430-69-21. E-mail: ludapak@ukr.net

REFERENCES

1. Аганезова Н.В. Роль наследственных и гормональных факторов в развитии предменструального синдрома / Н.В. Аганезова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Том LX, выпуск 1. – С. 12–20.
2. Аналіз алельного поліморфізму гена ESR1 серед населення України / Г.Б. Лівшиць, А.М. Кучеренко, С.С. Подлесна [та ін.] // Цитология и генетика. – 2012. – № 4. – С. 31–39.
3. Ассоциации проявлений предменструального синдрома в психозомоциональной сфере с генным полиморфизмом гена рецептора эстрогенов ESR1 / Н.В. Аганезова, Е.Б. Морозова, А.Б. Чухловин, З.В. Корчагина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Том LX, выпуск 2. – С. 14–20.
4. Запорожан В.М. Зв'язок низького рівня відповіді на стимуляцію овуляції у пацієнок з синдромом полікістозних яєчників із функціональним генетичним поліморфізмом / В.М. Запорожан, О.М. Борис // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2011. – Том 16, № 3. – С. 35–39.
5. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги [Електронний ресурс] : наказ М-ва охорони здоров'я України № 676 від 31.12.2004 р. – Режим доступу: URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041231_676.html. – Назва з екрана.
6. Сметник В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. Книга 1 / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – СПб.: СОТИС, 1995. – С. 129–138.
7. Association of an oestrogen receptor gene polymorphism in Chinese Han women with endometriosis and endometriosis-related infertility / W. Wang, Y. Li, M. Maitiuheti [et. al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2013. – Vol. 26, N 1. – P. 93–98.
8. Estrogen receptor alpha (ESR-1) associations with psychological traits in women with PMDD and controls / A. Miller, H. Vo, L. Huo [et al.] // J. Psychiatr. Res. – 2010. – Vol. 44, N 12. – P. 788–794.
9. Joshi G. Role of the oestrogen receptor (ESR1 PvuII and ESR1 325 C>G) and progesterone receptor (PROGINS) polymorphisms in genetic susceptibility to migraine in a North Indian population / G. Joshi, S. Pradhan, B. Mittal // Cephalalgia. – 2010. – Vol. 30, N 3. – P. 311–320.
10. Schürks M. Sex hormone receptor gene polymorphisms and migraine: a systematic review and meta-analysis / M. Schürks, P.M. Rist, T. Kurth // Cephalalgia. – 2010. – Vol. 30, N 11. – P. 1306–1328.
11. Sundermann E.E. A review of estrogen receptor alpha gene (ESR1) polymorphisms, mood, and cognition / E.E. Sundermann, P.M. Maki, J.R. Bishop // Menopause. – 2010. – Vol. 17, N 4. – P. 874–886.
12. Woo H.Y. Estrogen receptor 1, glutathione S-transferase P1, glutathione S-transferase M1, and glutathione S-transferase T1 genes with dysmenorrhea in Korean female adolescents / H.Y. Woo, K.H. Kim, S.W. Lim // Korean J. Lab. Med. – 2010. – Vol. 30, N 1. – P. 76–83.

Стаття постуила в редакцію 27.06.2018

Междисциплинарный подход в менеджменте хронической тазовой боли у женщин

С.И. Жук¹, О.А. Гордийчук²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²Винницкий Национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

В данном обзоре освещается взгляд на проблему синдрома хронической тазовой боли акушера-гинеколога и невролога. Показана необходимость междисциплинарного подхода на разных этапах оказания медицинской помощи женщинам с данным синдромом (от профилактики и диагностики до лечения и создания менеджмента длительного медицинского наблюдения за такими пациентками). Приведены существующие противоречия в этом вопросе и подчеркнута необходимость создания единой классификации и выработки индивидуальных подходов в диагностике и лечении.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль, синдром хронической тазовой боли, междисциплинарный подход.

В современном мире на фоне значительных открытий в медицине еще остаются вопросы, которые требуют глубокого изучения, например хроническая тазовая боль. Это заболевание является серьезным состоянием и требует междисциплинарного подхода, так как до конца еще не изучены этиология, патофизиологические механизмы ее развития и клинические проявления. Необходимо отметить, что, к сожалению, не всегда бывает эффективной терапия.

Хроническая тазовая боль наиболее распространена среди женщин в репродуктивный период, особенно в возрасте 26–30 лет [12].

Хроническая тазовая боль для женщин – это состояние, которое значительно влияет на качество жизни, создает семейные проблемы, может приводить к потере работы и инвалидности, а также может сопровождаться пожизненным лечением. Именно поэтому Международная ассоциация по изучению боли (International Association of Study of Pain – IASP) дала определение боли как «неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или возможным повреждением тканей». Пациентки с хронической тазовой болью могут предъявлять преувеличенные жалобы на болевые ощущения, и эти пациентки всегда должны восприниматься специалистами всерьез, им должна быть оказана своевременная помощь. У этих женщин необходимо всегда уточнять психологический анамнез, так как психологические нарушения могут быть не следствием, а причиной формирования болевого синдрома. Так, почти половина женщин, страдающих хронической болью в области малого таза, имели сексуальную, физическую или эмоциональную травму, а около одной трети имеют признаки посттравматического стрессового расстройства [13].

Эпидемиологическая и статистическая оценка данного состояния также затруднена, несмотря на множество публикаций, посвященных патологиям органов малого таза, которые сопровождаются болевым синдромом. Это связано с тем, что отсутствует единое определение и классификация боли в области малого таза [6]. Отсутствует не только единая классификация хронического болевого синдрома, но и единое топическое определение самого феномена «тазовая боль». Например, по определению клиники Мауо: «тазовая боль – это боль в самой нижней части живота и в области таза» [8].

Тазовая боль, согласно классификатору МКБ-10, относится к классу XVIII («Симптомы, признаки и отклонения

от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках») в блоке R10–R20 (боль в области таза и промежности; боль, локализованная в других областях нижней части живота). Отдельно дополнительно выделяют в рубрику (Класс XIV, N 94) хроническую тазовую боль у женщин (хроническая тазовая боль, которая связана с менструальным циклом, органами репродуктивной системы, с овуляцией, диспареунией, синдром предменструального напряжения, вагинизм и др.). Также в разделе психической патологии МКБ-10 в рубрике F45 («Соматоформные расстройства») выделяют «стойкое соматоформное болевое расстройство» (F45.4), которое также характеризуется «стойкой тяжелой болью, наблюдаемой практически ежедневно в течение не менее 6 мес, которая не может быть адекватно объяснена каким-либо физиологическим процессом или физическим недугом» [5].

Итак, выделяют острую и хроническую тазовую боль. В основе такого разделения лежит не сила болевых ощущений, а их продолжительность. Хроническая тазовая боль (ХТБ), по определению IASP, Американского колледжа акушеров-гинекологов (ACOG), – это доброкачественная постоянная или периодически повторяющаяся в течение 6 мес боль в области органов, которые расположены в полости таза, достаточно выраженная, что может привести к ограничению трудоспособности и требует медицинской помощи.

Для практических врачей, с одной стороны, более понятно выделение двух вариантов ХТБ:

- когда четко прослеживается связь между ХТБ и гинекологической, урологической и другой органической патологией (по определению IASP, это тазовая боль, которая связана с конкретным заболеванием);

- когда невозможно определить данную взаимосвязь (синдром ХТБ).

А с другой стороны, синдром ХТБ – это диагноз исключения, и чаще всего причина остается неизвестной (даже в случае исключения герпетической инфекции). Поэтому в этих случаях синдром ХТБ часто связывают с понятием «неспецифической боли в спине» (так как иннервация органов малого таза осуществляется нервами и сплетениями спинного мозга). В гинекологии и урологии ее аналогия – «неспецифическая хроническая тазовая боль», когда не определен пораженный орган.

Данная ситуация самая сложная, так как соматическая патология исключена, а неврологическая требует дальнейшего подтверждения. Зачастую эти пациентки попадают вначале к мануальному терапевту, вертебрологу и в последнюю очередь – к неврологу или вообще остаются без специализированной медицинской помощи. У данных пациенток диагноз звучит как «синдром тазового дна», «кокцигодия» с приоритетом «вертеброгенной» этиологии заболевания. Это, как правило, могут быть начальные проявления миогенной (миофасциальной) боли с последующим формированием центральной сенситизации, что еще больше затрудняет поиск первичной причины формирования боли и объясняет ее длительное наличие [9].

Учитывая особенности иннервации органов малого таза, очень трудно определить источник формирования болевых ощущений. Органы малого таза и мышцы тазового дна, под-

держивающие органы малого таза, иннервируются аналогично и контролируются нейронами, которые расположены на уровне спинного мозга и ствола головного мозга. Поэтому импульсы чрезмерной ноцицептивной афферентации приводят к повышению возбудимости сегментарных структур спинного мозга. Формируется порочный замкнутый круг за счет еще большего повышения уровня возбуждения в сегментарных звеньях рефлекторной дуги, которая непосредственно участвует в регуляции мышечного тонуса. Известно, что большинство мышц тазового дна не адаптировано к функционированию в условиях длительного тонического напряжения. Как следствие, в мышечной ткани накапливается молочная кислота и другие недоокисленные продукты метаболизма, которые и являются причиной развития болевых ощущений. Различные формы повышенного тонуса мышц тазового дна и/или близлежащих мышечных образований могут быть источником формирования тазовой боли, объясняя иррадиацию ее в органы малого таза: в прямую кишку, мочевой пузырь, влагалище. И наоборот, патологическая импульсация от органов малого таза может приводить к вторичному повышению тонуса мышц тазового дна с дальнейшим развитием описанных выше патофизиологических механизмов. Длительно продолжающийся гипертонус мышечно-связочного аппарата таза вызывает не только боль, но и провоцирует также функциональные блокады крестцово-подвздошных сочленений. Данный вид блокад очень часто сопровождается болью, формируя дополнительные звенья порочного круга. Практически при любом гинекологическом заболевании происхождение боли будет мультифакториальным (причина боли – одновременное влияние нескольких раздражителей), а выделить один ведущий фактор практически невозможно. Это связано с тем, что рецепторное поле со временем расширяется и развиваются аллодиния (когда воспринимаются неболевые стимулы как болевые), нейрогенное воспаление в зонах идентичной иннервации, отраженная гипералгезия незаинтересованных органов. Как пример данного состояния – это триада: дисменорея–синдром раздраженного кишечника–интерстициальный цистит.

При исчезновении органического очага боли и первичной патологической импульсации боль становится хронической, так как не достаточна активность «тормозных влияний» нисходящих симпатических путей (от периакведуктальных ядер), которые проецируют сигнал на вставочные нейроны заднего рога спинного мозга и к таламусу. Поэтому при синдроме СХТБ очень трудно определить, какой фактор был источником болевых ощущений [1].

Когда речь идет о синдроме ХТБ, то есть без четкого понимания органической природы ее возникновения, некоторые эксперты предложили выделять не «неспецифическую боль в спине», а болевые синдромы, связанные с органами, где боль больше выражена (например, вульварный болевой синдром, синдром раздраженной кишки, интерстициальный цистит – женский уретральный синдром), или с заболеваниями, на фоне которых они развились (например, болевой синдром, ассоциированный с эндометриозом, спайки в полости таза) [5, 11, 17].

Однако, опять возвращаясь к особенностям симпатической, парасимпатической и вегетативной иннервации органов малого таза, не всегда орган, где боль проецируется больше всего, является истинным ее источником. Отсутствие органической патологии как источника боли на данный момент не исключает, что его не было раньше до момента обследования женщины, просто речь уже идет о ее центральной сенситизации и формировании очага боли в центральной нервной системе.

Итак, по данным Международной ассоциации хронической тазовой боли, выделяют 6 признаков, которые ее характеризуют:

1. Длительность болевого синдрома ≥ 6 мес.
2. Низкая эффективность терапии.
3. Несоответствие выраженности боли по ощущениям пациента выраженности повреждения ткани.
4. Наличие признаков депрессивного расстройства.
5. Прогрессирующее ограничение физической активности.
6. Наличие поведенческих расстройств.

Основными причинами ХТБ могут быть гинекологические, урологические, нервно-мышечные, со стороны пищеварительного тракта. Очень часто у одного пациента могут быть множественные факторы.

Гинекологические причины:

- эндометриоз
- спаечная болезнь
- гидросальпинкс
- прогрессирующая внематочная беременность
- хламидийный эндометрит или сальпингит
- овуляторная боль или дисфункция яичников
- варикозная болезнь или синдром венозной конгестии
- послеоперационные перитонеальные кисты
- подострый сальпингоофорит
- туберкулезный сальпингит и др.

Репродуктивные нарушения:

- аденомиоз
- хронический эндометрит
- дисменорея
- цервикальный стеноз
- полипы эндометрия или шейки матки
- лейомиома
- пролапс половых органов
- внутриматочное противозачаточное устройство.

Урологические расстройства включают:

- новообразования мочевого пузыря
- хроническую инфекцию мочевых путей
- интерстициальный цистит
- рецидивирующий цистит и уретрит
- мочекаменную болезнь
- непроизвольные сокращения мочевого пузыря (детрузор-сфинктерная диссинергия)
- уретральный дивертикул
- хронический уретральный синдром.

Скелетно-мышечные нарушения:

- миофасциальная боль в брюшной стенке (триггерные точки)
- компрессионные переломы позвонков
- патологические искривления позвоночника
- фибромиалгии
- механическая боль в пояснице
- хроническая копчиковая боль
- мышечные травмы и растяжения
- спазм *levator ani*
- компрессионно-ишемические туннельные невропатии
- повреждение сухожилий
- грыжи.

Желудочно-кишечные расстройства включают:

- карциному толстой кишки
- непроходимость кишечника
- колит
- хронический запор
- дивертикул
- воспалительное заболевание кишечника
- синдром раздраженной толстой кишки.

Неврологические нарушения:

- невралгии, поражения кожного нерва
- опоясывающий лишай
- дегенеративные заболевания суставов
- межпозвоночные грыжи

- спондилез
- абдоминальная эпилепсия
- брюшная мигрень
- неоплазия спинного мозга или са-
крального нерва.

Психологические и другие расстройства:

- нарушения личности
- депрессия
- нарушения сна
- сексуальное и / или физическое на-
силие.

Женщины с ХТБ могут испытывать разные симптомы (спастическая боль, жгущая или боль, как при ударе током, боль, меняющаяся при менструации, боль с императивными позывами, изменения боли не связаны с менструальным циклом). Эти симптомы могут быть связаны или не связаны с основным заболеванием. Симптомы, которые могут свидетельствовать о системном заболевании, могут быть следующими: посткоитальное или постменопаузальное кровотечения, необъяснимая потеря массы тела, опухолевидное образование в малом тазе и гематурия [9].

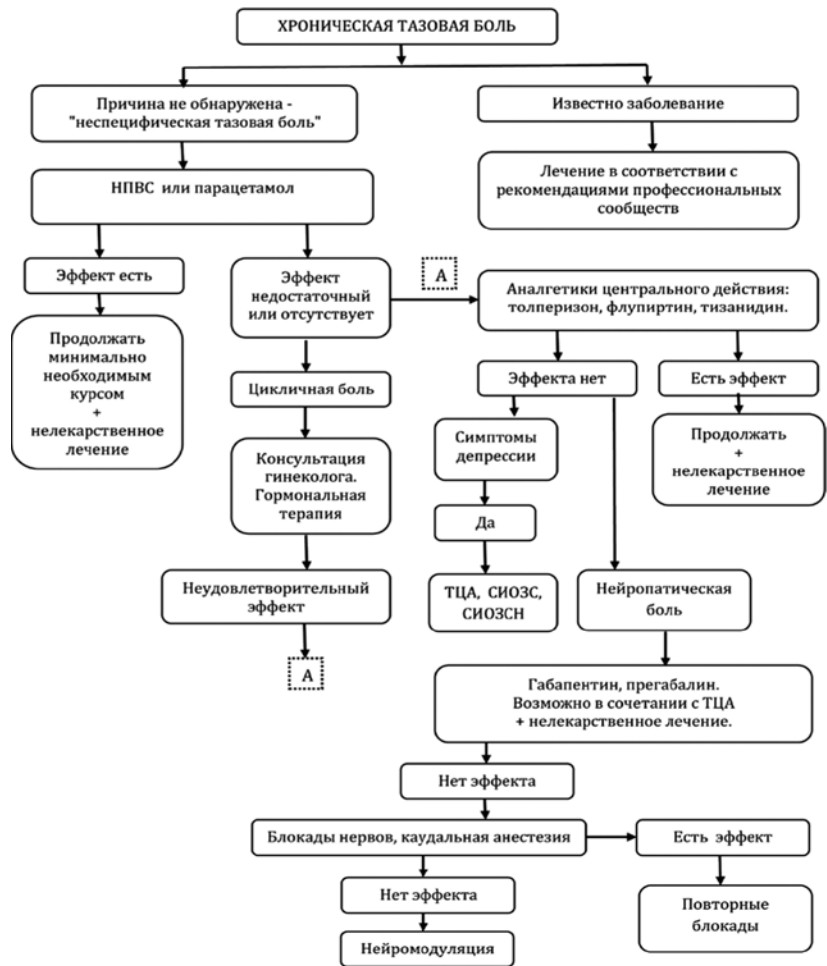
Диагностика при ХТБ заключается в поиске причины болевого синдрома, поэтому включает все методы диагностики, которые используются в урологии, гинекологии, гастроэнтерологии (включая лапароскопические и другие методы инвазивной диагностики).

Высокую информативность и низкую стоимость, в сравнении с другими методами, имеет трансвагинальное ультразвуковое сканирование. В более сложных случаях диагностического поиска используется МРТ. Применение и выбор инвазивных методов диагностики, как правило, это совместное решение врачей разных специальностей в ситуациях, когда первые этапы поиска не позволяют определиться с истинной причиной ХТБ.

Определенные трудности существуют при диагностике патологии мышечно-связочного аппарата (не только органов малого таза, но и живота, спины) [3]. В этой ситуации обязательно необходима консультация врача-невролога. Однако гинекологи, хирурги и урологи также должны иметь четкое представление о локализации триггерных зон и паттернов отраженной боли, так как они это могут проверить при ректальном и/или вагинальном обследовании. Наличие отраженной боли от миогенной триггерной зоны расценивается как признак центральной сенситизации. Это особенно важно для выбора метода лечения и прогнозирования его результата. При центральной сенситизации, как правило, отмечается низкая эффективность анальгетиков преимущественно периферического действия (нестероидные противовоспалительные препараты), а ожидается высокая эффективность препаратов центрального действия.

Также специалисты должны понимать и дифференцировать висцеральную и соматическую боль, выяснять психосоциальный анамнез, чтобы определиться с выбором препаратов для лечения.

Обязательно рекомендуется женщинам с хронической тазовой болью (для уточнения характера боли и ее влияния



НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ТЦА – трициклические антидепрессанты, СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.
Нелекарственное лечение: мануальная терапия, рефлексотерапия, физиотерапия, поведенческая терапия.

Алгоритм лечения хронической тазовой боли или синдрома хронической тазовой боли (Р.Г. Есин, А.И. Федоренко, Е.А. Горобец, 2017)

на жизнь) вести дневник боли: отмечаются дни боли, ее интенсивность по визуальной аналоговой шкале, локализация, ассоциированные факторы (например, менструация, функция кишечника/мочевого пузыря, коитус, физическая активность), применение анальгетиков [9]. Перед тем как заполнять данный дневник, пациенткам следует рассказать, какими словами необходимо описывать боль (слова-дескрипторы и фразы-дескрипторы). Это связано с тем, что многие женщины не могут точно описать боль, так как не знают, как ее охарактеризовать и путают или объединяют понятия, а также есть определенная часть женщин, которые не могут описать боль из-за алекситимических черт характера (затруднение в определении и описании (вербализации) собственных эмоций и эмоций других людей). Алекситимические черты характера имеют от 5 до 23% здорового взрослого населения, однако выделяют еще и алекситимичных пациентов [4, 10]. Это можно сделать только при междисциплинарном подходе и направлении к профильному специалисту. Врач, проводящий диагностику, должен учитывать, что алекситимия рассматривается как фактор, predisposing к развитию соматических заболеваний [15, 16], многие из которых мани-

фестируют через боль, преимущественно хроническую и не поддающуюся стандартной терапии.

Понятно, что, учитывая междисциплинарные подходы в диагностике ХТБ или синдрома ХТБ, принципы менеджмента данных состояний также базируются на этой концепции. Прежде всего необходимо добиться максимального улучшения качества жизни пациенток. Этого можно достичь не только участием врачей разных специальностей, но прежде всего должно присутствовать желание и понимание самой пациентки о выбранных методах лечения. Восстановление гармонизации личности и психического здоровья – это важный компонент в лечении. Вроде бы простые советы: заняться спортом, йогой, найти хобби, однако они очень часто помогают улучшить состояние этих пациенток. Сочетание когнитивной психотерапии и физиотерапии (соматокогнитивная терапия) – один из обнадеживающих методов в лечении. Цель этого метода – повысить осведомленность о собственном теле, разработать стратегии преодоления и самостоятельно устранить мышечную боль. Когнитивно-поведенческая терапия способствует снижению стресса, болевых ощущений и улучшению двигательных функций [9].

Так как лечение хронической боли в области таза имеет ограниченные доказательства (из-за отсутствия единого консенсуса в классификации и определении, а также зачастую в существовании проблемы в выявлении первичного источника болевых ощущений), чаще всего оно направлено только на уменьшение степени выраженности симптомов (рисунок).

Несмотря на то что любое выявленное соматическое заболевание лечится, все же не всегда это приводит к уменьшению боли после устранения первичного очага ее формирования. Это связано с ее централизацией. Поэтому пациентам надо объяснять и настраивать на длительные протоколы лечения, чтобы отсутствовали необоснованные ожидания. Нестероидные противовоспалительные препараты (в качестве монотерапии) обладают очень часто малой эффективностью при ХТБ, однако их назначение *ex juvantibus* коротким курсом позволит оценить актуальность периферического фактора (тканевого воспаления). Наличие центральной сенситизации (как маркеры: гипералгезия, аллодиния, длительная и др. постстимуляционная боль) – показания для назначения анальгетиков центрального действия (миорелаксантов: толперизон, флупиртин, тизанидин). В случае эффективности данных групп препаратов возможен пролонгированный прием в соответствии с рекомендациями производителя. При наличии симптомов невропатической боли эффективны трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина или антиконвульсанты (например габапентин, прегабалин), хотя данные об их эффективности при лечении ХТБ ограничены [7].

Необходимо отметить, что, по результатам одного из исследований, габапентин в качестве монотерапии или в со-

четании с amitриптилином более эффективен, чем сам amitриптин [14].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина эффективны при наличии коморбидной депрессии. Назначение местных анестетиков уменьшает боль при блокаде периферических нервов либо при проведении центральной блокады (сакральной). Особенностью местных анестетиков при коротком периоде полужизни является пролонгированный анальгетический эффект, иногда длящийся до нескольких дней и недель. Когда неэффективны препараты и блокады, можно применить метод нейромодуляции (стимуляция периферических нервов или спинного мозга с помощью специального оборудования). Однако этот метод ограничен из-за высокой цены и отсутствия оборудования [2].

При наличии циклической боли целесообразна консультация гинеколога для решения вопроса о гормональной терапии. При эндометриозе могут применяться внутриматочная система с левоноргестрелом, диеногестом, комбинированные контрацептивы с диеногестом, при нарушении менструального цикла – КОК с дезогестрелом, при гиперандрогенных состояниях – КОК с дроспиреноном или хлормадинона ацетатом. Индивидуально решается вопрос консервативных или инвазивных методов лечения ХТБ в результате варикозного расширения вен малого таза или венозной конгестии.

Синдром хронической боли – это следствие сложных аномальных физиологических взаимодействий между болевыми импульсами (соматическими и висцеральными), дисфункцией нервной системы, а также нарушениями психики, семейных и социальных взаимоотношений. Интенсивность ХТБ не всегда определяет степень тяжести этого состояния на данный момент времени и может привести к значительным страданиям в будущем. Поэтому любая ХТБ требует междисциплинарного, индивидуального, персонализированного подхода.

Многие гинекологические заболевания порой не нуждаются в активной тактике ведения, однако когда эти состояния сопровождаются сильной болью, это уже может быть показанием к более активному лечению. Менеджмент лечения ХТБ у женщин на сегодня не определен, и он включает комбинирование различных методов лечения – от консервативных до радикальной хирургии и психотропных препаратов.

Многие вопросы были бы решены, если бы удалось выделить группы и факторы риска по развитию синдрома ХТБ. Однако это пока невозможно, так как незначительные оперативные вмешательства и невыраженный спаечный процесс в малом тазе могут вызывать значительные болевые реакции и наоборот. Поэтому необходимо продолжать поиск и формирование единой стратегии в подходе лечения ХТБ, усовершенствования хирургические, консервативные, физиотерапевтические методы лечения.

Міждисциплінарний підхід у менеджменті хронічного тазового болю у жінок
С.І. Жук, О.О. Гордійчук

У даному огляді висвітлюється погляд на проблему синдрому хронічного тазового болю акушера-гінеколога і невролога. Показана необхідність міждисциплінарного підходу на різних етапах надання медичної допомоги жінкам з даним синдромом (від профілактики та діагностики до лікування і створення менеджменту тривалого медичного спостереження за такими пацієнтками). Наведено існуючі протиріччя в цьому питанні і наголошено на необхідності створення єдиної класифікації і вироблення індивідуальних підходів у діагностиці та лікуванні.

Ключові слова: хронічний тазовий біль, синдром хронічного тазового болю, міждисциплінарний підхід.

Interdisciplinary approach in management of women's chronic pelvic pain
S.I. Zhuk, O.A. Gordiychuk

This review represents a look at the problem of chronic pelvic pain syndrome of obstetrician-gynecologist and neurologist. The necessity of an interdisciplinary approach at different stages of medical care for these women is shown in the review (from prevention and diagnosis to treatment and the establishment of a long-term medical supervision of these patients). The existing contradictions in this issue are shown and the necessity of creating a single classification and elaborating individual approaches to treatment is underlined.

Key words: chronic pelvic pain, chronic pelvic pain syndrome, interdisciplinary approach.

Жук Светлана Ивановна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Zhuksvilana@ukr.net

Гордийчук Ольга Александровна – Кафедра нервных болезней Винницкого Национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, 21000, г. Винница, ул. Пирогова, 56

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баринов А.Н., Сергиенко Д.А. Феномен тазовой боли глазами невролога // Журнал «Нервные болезни». – 2015. – № 2.
2. Есин Р.Г., Есин О.Р., Горобец Е.А., Лотфуллина Н.З., Палехов А.В., Введенская Е.С. Боль в шее, боль в спине: базовые принципы диагностики и терапии: монография /под общ. ред. Р.Г. Есина. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2016. – 400 с.
3. Извозчиков С.Б., Камчатнов П.Р., Селицкий Г.В., Каприн А.Д. Синдром хронической тазовой боли – современный взгляд на проблему // Клиницист. – 2011. – Т. 5, № 2. – С. 62–67.
4. Ковалева Ю.А., Горобец Е.А. Особенности вербализации болевых ощущений у пациентов с алекситимичными чертами. Научное наследие В.А. Богородицкого и современный вектор исследований Казанской лингвистической школы // Труды и мат-лы междунар. конф. – 2016. – Т. 2. – С. 148–155.
5. Яроцкая Е.Л. Тазовые боли в гинекологии: современные подходы к обследованию, лечению и реабилитации больных // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 2. – С. 82–94.
6. Ahangari A. Prevalence of chronic pelvic pain among women: an updated review // Pain Physician. – 2014. – Vol. 17 (2). – P. 141–147.
7. Cheong Y.C., Smotra G., Williams A.C. de C. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd. 2014. Mar 5; URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd008797.pub2>. Available at Jul 31, 2017.
8. Chronic pelvic pain in women. URL: <http://www.mayoclinic.org/symptoms/pelvic-pain/basics/definition/sym-20050898>. Available at Jul 31, 2017.
9. Esin R.G., Lotfullina N.Z., Esin O.R. Cervikalgiya, dorzalgija, lyumbalgija: differencial'naya diagnostika, differencirovannaya terapiya. Monografiya. Kazan': Izd-vo Kazanskogo un-ta, 2015. 280 s.
10. Gorobets E., Esin R., Kovaleva Yu., Martyanov D., Nikolaeva N. The problems of pain description in patients with alexithymia // 3rd SGEM Conference on Psychology & Psychiatry, Sociology & Healthcare, Education: Conference Proceedings. Bulgaria, International Multidisciplinary Scientific Conferences on Social Sciences and Arts, 22-31 August, 2016. Bulgaria. – 2016. – Book 1. – Vol. 2. – P. 1069–1107.
11. Haggerty C.L., Peipert J.F., Weitzen S., Hendrix S.L., Holley R.L. et al. Predictors of Chronic Pelvic Pain in an Urban Population of Women With Symptoms and Signs of Pelvic Inflammatory Disease // Sexually Transmitted Diseases. – 2005. – Vol. 32 (5). – P. 293–299.
12. Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. Obstet Gynecol. 1996 Jan. 87 (1):55-8.
13. Meltzer-Brody S., Leserman J., Zolnoun D., Steege J., Green E., Teich A. Trauma and posttraumatic stress disorder in women with chronic pelvic pain // Obstet Gynecol. – 2007. – Vol. 109 (4). – P. 902–908.
14. Sator-Katzenschlager S., Scharbert G., Kress H., Frickey N., Ellend A., Gleiss A. et al. Chronic pelvic pain treated with gabapentin and amitriptyline: A randomized controlled pilot study // Wiener klinische Wochenschrift. – 2005. – Vol. 117 (21–22). – P. 761–768.
15. Sifneos P.E. The prevalence of «alexithymic» characteristics in psychosomatic patients // Psychotherapy and Psychosomatics. – 1973. – Vol. 22. – P. 255–262.
16. Taylor G. Recent developments in alexithymia theory and research // Canadian journal of psychiatry. – 2000. – Vol. 45. – P. 134–142.
17. Williams R., Hartmann K., Sandler R., Miller W., Steege J. Prevalence and Characteristics of Irritable Bowel Syndrome Among Women With Chronic Pelvic Pain // Obstetrics & Gynecology. – 2004. – Vol. 104 (3). – P. 452–458.

Статья поступила в редакцию 22.06.2018

Клініко-анамнестичні особливості гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку

Ю.М. Садигов

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

Мета дослідження: вивчення клініко-анамнестичних особливостей гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку.

Матеріали та методи. Було проведено клінічне обстеження 176 жінок з різними варіантами гіперпластичних процесів ендометрія (основна група) та 30 жінок аналогічного віку без гінекологічної патології (контрольна група). Серед жінок основної групи залозисту гіперплазію ендометрія діагностували у 58 (33,0%) пацієнток; поліпи ендометрія – у 70 (39,8%) та аденоматозну гіперплазію ендометрія – у 48 (27,3%) жінок.

Результати. Проведене дослідження виявило, що для жінок з гіперпластичними процесами ендометрія у репродуктивному віці характерні обтяжений сімейний анамнез та несприятливе тло для їхнього розвитку (гіпертонічна хвороба, ожиріння, ішемічна хвороба серця); раннє менархе – при залозистій гіперплазії ендометрія та поліпах ендометрія і пізнє – при аденоматозній гіперплазії ендометрія; ранній початок статевого життя у пацієнток з аденоматозною гіперплазією ендометрія, відсутність методів контрацепції; професійні чинники, у тому числі тяжка фізична праця, дія протягом тривалого періоду часу надмірного шуму, вібрації, пари лакофарбових матеріалів, виробничого пилу; наявність супутніх захворювань ендокринної системи, системи кровообігу, органів травлення; висока частота перенесених в анамнезі і супутніх гінекологічних захворювань, особливо запальних захворювань органів малого таза, грудних залоз і гіперпластичних процесів шийки матки.

Заключення. Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення тактики ведення жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія.

Ключові слова: гіперпластичні процеси ендометрія, репродуктивний вік.

Протягом останніх двох десятиліть формулювалася виражена тенденція до зростання поширення гормонозалежних захворювань, і у першу чергу це стосується гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ). Виникнення і розвитку ГПЕ, а також передраку і раку ендометрія, сприяють збільшення середньої тривалості і зміна образу життя жінок, використання деяких видів контрацепції, проабортна культура, підвищення частоти соматичних захворювань [1–3]. Можливості консервативного лікування лімітують обмежені відомості про патогенез ГПЕ, ефективність будь-яких видів дії, відсутність доказової бази і, нарешті, збільшений перелік протипоказань до гормонотерапії [4–5].

ГПЕ займають 15–40% у структурі всіх гінекологічних захворювань, а за поєднання з міомою матки (найпоширенішою пухлиною жіночих статевих органів) цей показник збільшується до 76% [6–7].

Одним з маловивчених питань проблеми ГПЕ є вікові особливості клінічного перебігу і тактика лікувально-

профілактичних заходів, особливо у жінок репродуктивного віку.

Мета дослідження: вивчення клініко-анамнестичних особливостей ГПЕ у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено клінічне обстеження 176 жінок з різними варіантами ГПЕ (основна група) та 30 жінок аналогічного віку без гінекологічної патології (контрольна група). Серед жінок основної групи залозисту гіперплазію ендометрія (ЗГЕ) діагностували у 58 (33,0%) пацієнток, поліпи ендометрія (ПЕ) – у 70 (39,8%) та аденоматозну гіперплазію ендометрія (АГЕ) – у 48 (27,3%) жінок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з критеріями включення, пацієнтки основної групи були зіставлені за віком залежно від форми ГПЕ.

Згідно з отриманими даними, вік обстежених жінок основної групи становив від 24 до 44 повних років, у середньому – $38,2 \pm 3,4$ року (95% ДІ: 36,4–40,0 року). У структурі групи 65,3% жінок знаходилися у пізньому репродуктивному віці – від 35 до 44 років. Вік пацієнток із ЗГЕ у середньому становив $33,3 \pm 5,3$ року (95% ДІ: 31,9–34,7 року), що було зумовлено переважанням жінок від 30 до 35 року. У жінок з ПЕ середній вік становив $39,5 \pm 3,7$ року (95% ДІ: 38,3–40,7 року), з них 44 (62,9%) були у віковій групі 35–42 років. Середній вік жінок з АГЕ становив $41,8 \pm 8,1$ року (95% ДІ: 39,1–44,5 року), з них 24 (50%) були у віці від 40 до 44 років.

У контрольній групі вік обстежених, що знаходяться у репродуктивному періоді, у середньому становив $39,9 \pm 5,7$ року (95% ДІ: 37,9–41,9 року). Під час зіставлення віку жінок з різними формами ГПЕ і жінок контрольної групи статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$ у всіх випадках).

Було виявлено три захворювання, наявність яких у родинному анамнезі була чинником ризику виникнення ГПЕ: артеріальна гіпертензія, ожиріння та ішемічна хвороба серця (ІХС).

У результаті статистичного аналізу за допомогою критерію Пірсона були встановлені статистично значущі відмінності у структурі груп дослідження ($p < 0,001$). В основній групі найбільшу частку – 55,1% – становили пацієнтки з ожирінням І ступеня. На другому місці знаходилися жінки з надмірною масою тіла (19,9%). У групі контролю найчастіше в обстежених жінок спостерігалася нормальна маса тіла (40,0%), дещо рідше – надмірна маса тіла (30,0%). Частка жінок з ожирінням І ступеня становила усього 20,0%. Отримані дані свідчать про роль надмірної маси тіла як чинника ризику розвитку ГПЕ у жінок репродуктивного віку.

Також було проведено оцінювання впливу несприятливих виробничих чинників на здоров'я обстежених жінок.

Згідно з отриманими даними, частота дії несприятливих виробничих чинників, до яких належить дія протягом тривалого періоду часу надмірного шуму, вібрації, пари лакофарбових матеріалів, виробничого пилу, серед жінок репродуктивного віку не залежала від форми ГПЕ, становлячи від 17,2% при ЗГЕ до 22,9% при АГЕ ($p > 0,05$ при порівнянні підгруп між собою). У контрольній групі дія несприятливих виробничих чинників спостерігалась у 20,0% випадків, відмінності під час порівняння з даними основної групи були статистично незначущими ($p = 0,931$).

Проаналізовані особливості менструальної функції жінок груп дослідження.

Так, середній вік менархе у жінок з ГПЕ становив $13,9 \pm 2,1$ року (95% ДІ: 13,6–14,2 року), а в контрольній групі – $12,8 \pm 0,6$ року (95% ДІ: 12,6–13,0). Відмінності показників, оцінені за допомогою *t*-критерію Стьюдента, були статистично значущими ($p < 0,001$), що свідчило про істотно пізній вік менархе в анамнезі у жінок з ГПЕ. За наявності будь-якої з форм ГПЕ, що вивчаються, середній вік менархе був істотно вищий, ніж у контрольній групі ($p < 0,01$). Пізнішим віком настання менархе відрізнялися жінки з АГЕ – $14,8 \pm 4,8$ року, найбільш раннім – пацієнтки із ЗГЕ ($13,5 \pm 3,6$ року).

Додатково було вивчено розподіл обстежених жінок за віком менархе залежно від наявності і форми ГПЕ.

Проведений статистичний аналіз засвідчив, що ранне менархе – у віці молодше 13 років – виявлено у 25,9% жінок репродуктивного віку з ЗГЕ і 24,3% – з ПЕ, а у підгрупі пацієнток з АГЕ спостерігалось рідше – усього у 14,6% випадків. Пізні менархе (у віці 16 і понад 16 років), навпаки, було характерним для підгрупи жінок з АГЕ – у кожної другої (50,0%). У контрольній групі випадки пізнього менархе були відсутні, а ранне менархе виявлено у 6,7% обстежених жінок. Відмінності були статистично значущі як під час зіставлення пацієнток з різними формами ГПЕ, так і під час порівняння основної і контрольної груп ($p < 0,001$ в обох випадках).

Також було відзначено, що у 148 (84,1%) пацієнток із ГПЕ регулярний менструальний цикл встановився відразу, а у 28 (15,9%) – в інтервалі від 6 до 12 міс. Аналогічне розподілення відзначено і в контрольній групі – 25 (83,3%) і 5 (16,7%) відповідно. Відмінності були статистично незначущими ($p = 0,943$).

Велике значення для розвитку ГПЕ, поза сумнівом, має стан репродуктивного здоров'я жінки, яке визначається низкою чинників:

- спадковістю,
- умовами життя,
- станом довкілля,
- якістю і доступністю медичної допомоги,
- санітарною культурою населення,
- особливостями соціальної і репродуктивної поведінки.

У результаті проведеного дисперсійного аналізу були встановлені статистично значущі відмінності за віком початку статевого життя у пацієнток репродуктивного віку з АГЕ і жінок контрольної групи ($p = 0,007$). Це свідчило про суттєво більш ранній вік початку статевого життя при АГЕ. Інші підгрупи обстежених жінок не мали статистично значущих відмінностей з контрольною групою ($p > 0,05$).

Також було проведено порівняння розподілення обстежених жінок за віковими періодами початку статевого життя залежно від наявності і форми ГПЕ.

Проведений за допомогою критерію Пірсона статистичний аналіз виявив статистично значущі відмінності за віком початку статевого життя як між пацієнтками з різними

формами ГПЕ ($p = 0,011$), так і під час порівняння основної і контрольної груп ($p < 0,001$). Слід зазначити, що найбільший відсоток жінок з раннім початком статевого життя відзначали у підгрупі жінок з АГЕ (22,9%), найменший – у підгрупі із ЗГЕ (12,1%). У контрольній групі випадки раннього початку статевого життя були відсутні.

Структура основної групи за віковими періодами початку статевого життя зіставлена залежно від наявності і форми ГПЕ.

У результаті проведеного порівняння було встановлено, що структура підгруп жінок з різними формами ГПЕ щодо використання засобів контрацепції мала статистично значущі відмінності ($p < 0,001$). Також були статистично значущими відмінності розподілення основної і контрольної груп ($p < 0,001$). Серед пацієнток з АГЕ виявлений найбільший відсоток жінок, які не використовували жодних засобів контрацепції (91,7%), у той час як аналогічний показник у підгрупі пацієнток із ЗГЕ становив усього 32,8%, а при ПЕ – 21,4%. Також слід зазначити істотні відмінності за частотою використання внутрішньоматкової контрацепції (ВМК). Даний метод не застосовували пацієнтки з АГЕ, а в контрольній групі – 10,0% жінок. Частота використання ВМК жінками із ЗГЕ і ПЕ була у 2 рази вище порівняно з контролем і становила 20,7% і 22,9% відповідно.

Ураховуючи виявлені відмінності за частотою використання ВМК пацієнтками із ЗГЕ і ПЕ і в контрольній групі, було проведено оцінювання середньої тривалості використання ВМК.

Згідно з результатами проведеного дисперсійного аналізу, середня тривалість використання ВМК у підгрупі жінок, що страждають на ЗГЕ, становила $7,3 \pm 1,5$ року, була статистично значущо вищою за показник у контрольній групі – $3,5 \pm 1,1$ року ($p < 0,001$). Відмінності за тривалістю використання ВМК пацієнтками з ПЕ, що становила $4,5 \pm 0,8$ року, були статистично незначущими як під час порівняння з групою контролю ($p = 0,117$), так і порівняно з пацієнтками, що страждають на ЗГЕ ($p = 0,089$).

Аналіз особливостей репродуктивної функції виявив, що більшість пацієнток з різними формами ГПЕ (92%) мали вагітності в анамнезі.

Виходячи з отриманих даних, статистично значущі відмінності між порівнюваними групами за частотою різних результатів вагітності були відсутні ($p > 0,05$).

Під час оцінювання числа вагітностей і їхніх результатів в анамнезі встановлено, що більше 6 вагітностей мали 50,6% жінок з ГПЕ і лише 30,0% жінок контрольної групи. Середня кількість вагітностей на одну жінку у групах, що вивчаються, значуще не відрізнялася і становила в основній групі $4,5 \pm 1,9$ і в контрольній групі $4,4 \pm 1,1$ ($p = 0,331$). Проте середнє число пологів у підгрупі пацієнток з ПЕ було менше, ніж у підгрупі із ЗГЕ, становивши $1,3 \pm 0,5$ і $1,6 \pm 0,8$ відповідно ($p = 0,018$).

72,7% жінок з ГПЕ переривали вагітність до 12 тиж за бажанням, при цьому 60,8% – неодноразово. Середня кількість абортів на одну жінку в основній групі достовірно не відрізнялася, становлячи $2,6 \pm 1,3$, тоді як у групі контролю цей показник був значущо нижче порівняно з основною групою, становлячи $1,6 \pm 1,1$ ($p < 0,001$). Ускладнення після абортів виникали у 33 жінок основної групи з числа тих, що зробили аборти, що становило 24,8%, і у 7 жінок (33,3%) контрольної групи. Відмінності за частотою ускладнень, оцінені за допомогою критерію Пірсона, були статистично незначущими ($p = 0,144$).

Шістдесят (34,1%) жінок з ГПЕ і 5 (16,7%) контрольної групи мали в анамнезі мимовільні аборти. Рівень значущості відмінностей за частотою мимовільних абортів у порівнюваних групах був близький до критичного ($p = 0,058$), що свід-

чить про деяку тенденцію до підвищення показника у пацієнток з різними формами ГПЕ.

У 157 (89,2%) пацієнток основної групи були виявлені багаточисленні екстрагенітальні захворювання, причому у більшості жінок ці захворювання були діагностовані до виявлення основного захворювання; 42 (23,9%) пацієнтки основної групи мали 3 захворювання одночасно. У загальній вибірці у 82 (46,6%) пацієнток з ГПЕ відзначали хронічні захворювання органів дихання, у 61 (34,7%) – нейроциркуляторну дистонію, у 52 (29,5%) – хронічні захворювання сечової системи, без статистично значущих відмінностей залежно від форми ГПЕ.

Під час зіставлення частоти екстрагенітальних захворювань в основній і контрольній групах були встановлені істотні відмінності щодо захворювань серцево-судинної системи (ССС), органів дихання, залоз внутрішньої секреції ($p < 0,001$, $p = 0,002$ і $p < 0,001$ відповідно). У всіх випадках показники були вище у пацієнток з ГПЕ. Також слід зазначити захворювання органів травлення, частота яких була вища в основній групі більш ніж в 1,5 разу і хвороби сечостатевої системи, частота яких перевищувала показник контрольної групи більш ніж у 2 рази, з рівнями значущості відмінностей між групами, близькими до критичних ($p = 0,071$ і $p = 0,065$ відповідно).

Проведений аналіз частоти екстрагенітальних захворювань свідчив про низький індекс соматичного здоров'я пацієнток репродуктивного віку з різноманітними ГПЕ. Досить висока частота хвороб ендокринної системи, порушень системи кровообігу і органів травлення свідчить про певну роль нейроендокринних чинників ризику у патогенезі розвитку ГПЕ.

Одним з найбільш важливих чинників, що несприятливо впливають на перебіг і результат гіперпластичного процесу, виявилися перенесені в анамнезі і супутні гінекологічні захворювання. На захворювання органів репродуктивної системи страждали 96% обстежених жінок основної групи. В анамнезі у кожної другої пацієнтки з ГПЕ (67,6%) виявлено хоча б одне гінекологічне захворювання, у 31,3% – два, а в 11,9% – три і більше гінекологічних захворювань.

Так, найчастішими гінекологічними захворюваннями в анамнезі жінок з ГПЕ виявилися запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ), відсоток яких становив 67,6%, доброякісні захворювання грудної залози – 51,7%, ендометріоз – 36,9% і доброякісні гіперпластичні процеси шийки матки – 35,2%. Частота даних захворювань була істотно вищою в основній групі порівняно з контрольною ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,001$ і $p = 0,002$ відповідно). Також у жінок з ГПЕ статистично значуще частіше діагностували міому матки і безплідність, які у контрольній групі виявлені у поодиноких випадках ($p = 0,003$ і $p = 0,036$ відповідно). Порівняння проводили за допомогою точного критерію Фішера.

Під час порівняння пацієнток з різними формами ГПЕ між собою також були виявлені статистично значущі відмінності. Так, у пацієнток з АГЕ була істотно вищою частота ЗЗОМТ ($p = 0,008$), ендометріозу ($p = 0,022$), доброякісних захворювань шийки матки і грудної залози ($p < 0,001$ в обох випадках), а також безплідності ($p < 0,001$). Навпаки, частота доброякісних утворень яєчника у пацієнток з АГЕ була зниженою ($p = 0,013$). Міома матки частіше спостерігалася у підгрупі жінок з ЗГЕ ($p < 0,001$).

Дисфункціональні маткові кровотечі відзначали в анамнезі в обстежених жінок з ГПЕ з порівняною частотою – від 22,9 до 27,6% ($p = 0,836$).

Була виявлена висока частота рецидивування гіперпластичного процесу в анамнезі: у 27,6% пацієнток із ЗГЕ, у

29,2% – з АГЕ і 14,3% – з ПЕ. Відмінності були статистично незначущими залежно від форми ГПЕ ($p = 0,093$). Лікувально-діагностичне вишкрібання мали в анамнезі 48,3% обстежених жінок з ГПЕ, з них у 37,6% діагностичне вишкрібання проведено багато разів.

Згідно з отриманими даними, у репродуктивному віці до достовірних чинників ризику, що підвищують вірогідність виникнення всіх форм ГПЕ, належать:

- обтяження родинного анамнезу щодо артеріальної гіпертензії (60,8%; $p = 0,018$);
- ожиріння (35,8%; $p = 0,004$);
- ішемічна хвороба серця (26,1%; $p = 0,024$);
- надмірна маса тіла (95% ДІ: 29,2–31,2 кг/м²);
- раннє менархе у віці до 13 років (25,9%);
- пізнє менархе у віці понад 16 років (50,0%);
- відсутність використання методів контрацепції (44,3%);
- відсутність використання ВМК у підгрупі АГЕ (91,7%);
- висока частота абортів в анамнезі (75,6%; $p = 0,577$);
- наявність супутніх соматичних захворювань (хвороби ендокринної системи – 56,3% ($p < 0,001$);
- хвороби системи кровообігу – 54,0% ($p < 0,001$);
- захворювання органів травлення (47,7%; $p = 0,071$);
- захворювання органів дихання (46,6%; $p = 0,002$);
- наявність супутніх гінекологічних захворювань (ЗЗОМТ – 67,6%; $p < 0,001$);
- доброякісні захворювання грудних залоз (51,7%; $p < 0,001$);
- доброякісні гіперпластичні процеси шийки матки (35,2%; $p < 0,002$);
- ендометріоз (36,9%; $p < 0,001$);
- міома матки (29,0%; $p < 0,003$);
- безплідність (18,8%; $p < 0,036$).

Достовірними чинниками ризику виникнення АГЕ у жінок репродуктивного віку були:

- відсутність постійного місця роботи (домогосподарки) – 45,8% ($p < 0,005$);
- пізній вік менархе – $14,8 \pm 4,8$ року (ДІ 95%: 14,1–15,5);
- ранній вік початку статевого життя – $18,2 \pm 7,89$ року (ДІ 95%: 16,0–20,4);
- наявність гінекологічних захворювань (ЗЗОМТ – 85,4%; $p < 0,001$);
- наявність ендометріозу – 52,1% ($p < 0,001$);
- наявність доброякісних захворювань грудної залози – 87,5% ($p < 0,001$);
- наявність захворювань шийки матки – 89,6% ($p < 0,001$);
- безплідність – 39,6% ($p < 0,001$).

ВИСНОВКИ

Отже, у проведеному дослідженні встановлено, що для жінок, які страждають на ГПЕ у репродуктивному віці, характерне те, що обтяжило родинний анамнез, і несприятливе тло для розвитку ГПЕ, а саме:

- гіпертонічна хвороба, ожиріння, ІХС;
- раннє менархе при ЗГЕ та ПЕ і пізнє – при АГЕ;
- ранній початок статевого життя у пацієнток з АГЕ;
- відсутність методів контрацепції;
- професійні чинники, у тому числі тяжка фізична праця, дія протягом тривалого періоду часу надмірного шуму, вібрації, пари лакофарбових матеріалів виробничому пилю;
- наявність супутніх захворювань ендокринної системи, системи кровообігу, органів травлення;
- висока частота перенесених в анамнезі і супутніх гінекологічних захворювань, особливо ЗЗОМТ, захворювань грудних залоз і гіперпластичних процесів у шийці матки.

Отримані результати необхідно урахувати під час розроблення тактики ведення жінок репродуктивного віку з ГПЕ.

Клинико-anamnestические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста
Ю.М. Садыгов

Clinical-anamnestical features hyperplastic processes an endometrium at women of genesial age
Yu.M. Sadigov

Цель исследования: изучение клинико-anamnestических особенностей гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Было проведено клиническое обследование 176 женщин с различными вариантами гиперпластических процессов эндометрия (основная группа) и 30 женщин аналогичного возраста без гинекологической патологии (контрольная группа). Среди женщин основной группы железистую гиперплазию эндометрия диагностировали у 58 (33,0%) пациенток; полипы эндометрия – у 70 (39,8%) и аденоматозную гиперплазию эндометрия – у 48 (27,3%) женщин.

Результаты. Проведенное исследование выявило, что для женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном возрасте характерны отягощенный семейный анамнез и неблагоприятный фон для их развития (гипертоническая болезнь, ожирение, ишемическая болезнь сердца); раннее менархе – при железистой гиперплазии эндометрия и полипах эндометрия и позднее – при аденоматозной гиперплазии эндометрия; раннее начало половой жизни у пациенток с аденоматозной гиперплазией эндометрия, отсутствие методов контрацепции; профессиональные факторы, в том числе тяжелый физический труд, воздействие в течение длительного периода времени избыточного шума, вибрации, паров лакокрасочных материалов, производственной пыли; наличие сопутствующих заболеваний эндокринной системы, системы кровообращения, органов пищеварения; высокая частота перенесенных в анамнезе и сопутствующих гинекологических заболеваний, в особенности воспалительных заболеваний органов малого таза, грудных желез и гиперпластических процессов шейки матки.

Заключение. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке тактики ведения женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, репродуктивный возраст.

The objective: studying of clinical-anamnestical features the hyperplastic processes an endometrium at women of genesial age.

Materials and methods. Clinical examination of 176 women with various options of hyperplastic processes an endometrium (the main group) and 30 women of similar age without gynecologic pathology was conducted. Among women of the main group glandular hyperplasia the endometriya met at 58 (33,0%) patients; polyps an endometrium – at 70 (39,8%) and adenomatous hyperplasia an endometrium – respectively at 48 (27,3%) women.

Results. The conducted research taped that for the women suffering from hyperplastic processes an endometrium at genesial age, burdening of the family anamnesis and an adverse background for their development (an idiopathic hypertension, an obesity, coronary heart disease) are characteristic; an early menarche at glandular hyperplasia an endometrium and polyps an endometrium and later – at an adenomatous hyperplasia an endometrium; the early beginning of sexual life an patients with an adenomatous hyperplasia an endometrium, lack of methods of contraception; professional factors, including hard physical work, influence during the long period time of excess hum, vibration, steams of paintwork materials, production dust; existence of accompanying diseases of the endocrine systems, systems of a circulation, digestive organs; high frequency transferred in the anamnesis and accompanying gynecologic diseases, in features inflammatory diseases of organs of small basin, diseases of mammary glands and hyperplastic processes of cervix uterus.

Conclusion. The received results needs to be considered when developing tactics of maintaining women of genesial age with hyperplastic processes an endometrium.

Key words: hyperplastic processes endometrium, genesial age.

Сведения об авторе

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Бенюк В.О., 2013. Сучасні аспекти діагностики гіперпластичних процесів ендометрію у жінок репродуктивного віку / Бенюк В.О., Курочка В.В., Винярьський Я.М., Гончаренко В.М. // Таврический медико-биологический вестник : 15 : 2 : 20–28.
2. Вдовиченко Ю.П., 2012. Сучасний менеджмент діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрія: огляд літератури / Ю.П. Вдовиченко, О.В. Голяновський, І.В. Лопушан // Здоровье женщины : 9 : 45–53.
3. Сидорова И.С., 2017. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии // Врач : 3 : 40–42.
4. Чернуха Г.Е., 2012. Гиперплазия эндометрия: перспективы развития проблемы // Акушерство и гинекология : 4 : 11–16.
5. Amezcua C.A., 2010. Apoptosis may be an early event of progestin therapy for endometrial hyperplasia // USA. Gynecol-Oncol. : 79(2) : 169–176.
6. Buckley C.H., 2012. Biopsy pathology of endometriun. NY:Arnold. : 126.
7. Eckert L.O, 2012. Endometritis. The clinical-pathologic syndrome //Am. J. Obstet Gynecol : 186 (4): 690–5.

Можливі шляхи корекції тяжких форм клімактеричного синдрому у жінок на тлі ендометріозу

Н.Ф. Захаренко¹, Н.В. Коваленко², І.М. Ретунська¹

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

²Київська міська клінічна лікарня № 9

Сучасні демографічні зміни у суспільстві супроводжуються збільшенням в загальній популяції жінок старшої вікової групи. У цей період разом з виключенням репродуктивної функції у жінок часто розвивається патологічний симптомокомплекс – клімактеричний синдром (КС), який відображає дезадаптацію різних органів та систем, що мають представництво естрогенних рецепторів. Надзвичайно актуальною проблемою КС є для пацієнток з ендометріозом, кількість яких становить близько 50% від популяції.

Мета дослідження: визначення ефективності розробленого нами комплексу медикаментозної терапії жінок з тяжкими формами КС на тлі ендометріозу.

Матеріали та методи. Протягом 3 міс під активним спостереженням знаходилися 60 жінок з проявами КС тяжкого ступеня та ендометріозом в анамнезі. За методом рандомізації жінки були розподілені на 2 групи залежно від обраної терапії: до 1-ї групи увійшли 30 жінок, які отримували трансдермальний естроген – гель з естрадіолом, до 2-ї групи – 30 пацієнток, яким був призначений гель з естрадіолом та препарати фенібут і мекікар. Пацієнткам обох груп було введено внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом.

З метою проведення порівняльного оцінювання клінічної ефективності різних методів лікування використовували інтегральний показник патології в динаміці – до лікування, через 1, 2 міс та 3 міс терапії. Визначали також ступінь поліпшення клінічної картини захворювання. Статистичний аналіз даних виконували на персональному комп'ютері з використанням програм SPSS 2000 (SPSS Inc., США) та Excel 2000 (Microsoft Inc., США).

Результати. Проведений аналіз дослідження встановив, що у результаті отримуваної терапії вірогідне покращання оцінюваних показників зафіксовано у пацієнток обох груп. У перші два місяці ефективність поєднання менопаузальної гормональної терапії (МГТ) з препаратами антистресорної спрямованості у жінок з КС тяжкого ступеня майже у 2 рази перевищувала ефективність застосування самих лише препаратів МГТ ($K_1=2,68$; $K_2=1,62$), що свідчить про більш швидкий темп усунення симптомів КС за використання даної комбінації. Загальна ефективність поєднання фенібуту з мекікаром на тлі застосування трансдермального естрогену з внутрішньоматковою системою з левоноргестрелом виявилася в 1,41 разу вищою порівняно із застосуванням тільки трансдермального естрогену та внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом. **Заключення.** Застосування комбінації препаратів антистресорної спрямованості фенібуту та мекікару разом із застосуванням МГТ дозволяє швидко зменшити ступінь вираженості проявів КС, особливо психоемоційних розладів, практично до їхнього повного усунення за відносно короткий термін часу. Вибрана схема лікування допомагає досить швидко усунути прояви КС у жінок з ендометріозом, покращити та стабілізувати їхній психологічний профіль, відновити працездатність, підвищити адаптацію та якість життя.

Ключові слова: клімактеричний синдром, ендометріоз, антистресова терапія, фенібут, мекікар, трансдермальний естроген, внутрішньоматкова система з левоноргестрелом.

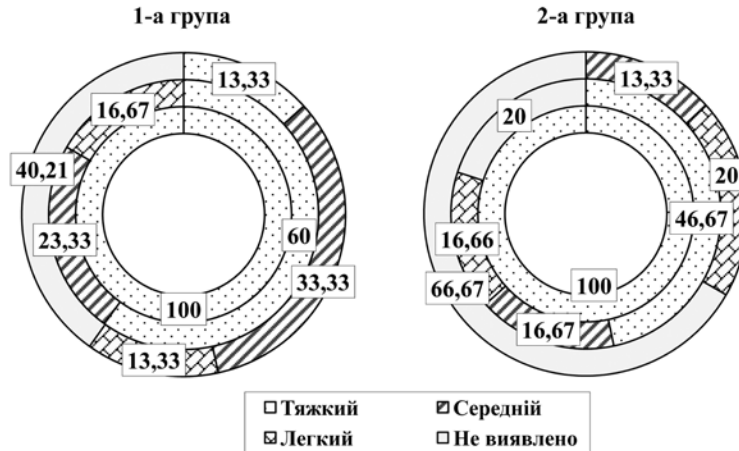
Сучасні демографічні зміни у суспільстві супроводжуються збільшенням у загальній популяції кількості жінок старшої вікової групи [10]. З одного боку, це пов'язане зі зростанням тривалості життя, з іншого – з раннім настанням менопаузи [11]. Клімактеричний період у жінок настає у віці від 40 до 65 років і співпадає з їхньою найбільш активною соціальною та професійною діяльністю [14]. У цей період поряд з виключенням репродуктивної функції у жінок часто розвивається патологічний симптомокомплекс – клімактеричний синдром (КС), який відображає дезадаптацію різних органів та систем, що мають представництво естрогенних рецепторів [7, 12]. Частота КС, за даними різних авторів, варіює від 40 до 80% серед жінок у період клімактерію [7, 10, 12]. За перебігом КС розрізняють його легку, середню та тяжку форми. Легкий та менш тривалий перебіг КС спостерігається, як правило, у практично здорових жінок. У хворих з хронічними соматичними захворюваннями і психосоматичними розладами КС перебігає атипово та має тенденцію до більш складного та тривалого перебігу [4, 7, 11].

Надзвичайно актуальною проблемою КС є для пацієнток з ендометріозом, кількість яких становить близько 50% від популяції [6, 13, 15]. Менопауза у таких пацієнток нерідко настає у 36–38 років, що, імовірно, пов'язано з широким застосуванням хірургічних методів лікування ендометріозу та наступною частковою втратою фолікулярного резерву, а перебіг захворювання, як правило, є тяжким [2, 5, 6, 9].

Особливості клінічного перебігу КС у жінок з ендометріозом та його складний патогенез вимагають диференційованого терапевтичного підходу з урахуванням впливу на центральні нейрональні та системні механізми старіння мозку [1, 8, 9]. При цьому вкрай важливим є застосування засобів з комплексним механізмом дії, що мінімізують вимушену у даній ситуації поліпрагмацію, а також дотримання безпеки фармакотерапії, що проводиться [1]. Корекція клімактеричних розладів на тлі ендометріозу має певну специфіку, зумовлену тим, що застосування менопаузальної гормональної терапії (МГТ) у даного контингенту жінок є вкрай обмеженим через можливість маніфестації проявів ендометріозу під час її застосування [6, 8, 9, 15].

Проте, виходячи з виявлених особливостей клінічного перебігу КС у жінок з ендометріозом, що супроводжується часто повною або майже повною втратою працездатності, ми розробили і апробували алгоритм лікування важких форм КС у даної категорії пацієнток із застосуванням комплексної менопаузальної гормональної терапії та препаратів антистресорної спрямованості.

Зважаючи на особливу роль хронічного стресу в механізмі розвитку ендометріозу, який є преморбідним фоном для розвитку КС, як було доведено в проведених нами попередніх дослідженнях, при лікуванні даної патології вважали за необхідне застосувати препарати антистресорної спрямованості, а



Примітка. * – Різниця вірогідна щодо показника до лікування ($p < 0,05$).

Мал. 1. Частота виявлення різного ступеня вираженості КС за показниками СМІ у досліджуваних групах у динаміці лікування: внутрішнє кільце – до лікування; середнє кільце – через 1 міс; зовнішнє кільце – через 3 міс

саме: фенібуту – фенільної похідної γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) і фенілетиламіну – та мекікару [1, 4, 8, 9, 11].

Нейрометаболический механізм дії фенібуту забезпечує поліпшення процесів насичення нейронів мозку киснем, покращує тканинне дихання та накопичення макроергічних з'єднань, що є надзвичайно важливим при станах астенізації за умови хронічного стресу.

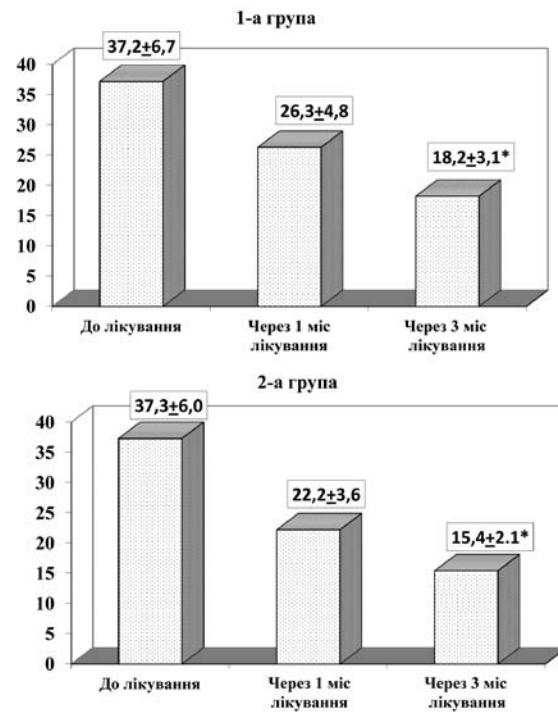
Препарат гармонізує роботу мозку та проявляє комплексну дію: ноотропну, м'яку транквілізуючу, активуючу та вегетостабілізуючу, зменшує напруження, тривожність, страх, що надзвичайно важливо для жінок із даною патологією.

Ураховуючи особливе вираження проявів процесів дезадаптації у жінок із ендометріозом у період клімактерію як додатковий препарат був обраний анксиолітик мекікар, який разом з тим що знімає внутрішнє емоційне напруження, дратівливість, послаблює та усуває страх, тривожність і занепокоєння, справляє ще й ноотропний вплив, покращує увагу, розумову працездатність, когнітивні функції, водночас не стимулюючи симптоматику продуктивних психопатологічних станів.

Як засіб МГТ і через те, що у пацієнток з клімактеричними розладами на тлі ендометріозу частою супутньою екстрагенітальною патологією є захворювання гепатобіліарного тракту та порушення системи детоксикації, був застосований препарат групи природного фізіологічного естрогенезу –гель для трансдермального введення [3, 5]. Трансдермальне введення естрогену дозволяє уникнути так званого ефекту первинного проходження через гепатобіліарний тракт, який є причиною посилення синтезу ангіотензиногену, ліпопротеїнів ЛНЩ (тригліцеридів) і деяких чинників згортання крові. Активна речовина є хімічно і біологічно ідентичною ендogenousму людському естрадіолу, 1г гелю містить 0,6 мг естрадіолу у формі естрадіолу гемігідрату, тобто мінімально ефективна доза естрогенів, що забезпечує необхідний ефект на рівні центральної та периферійної нервової системи для захисту судинного ендотелію, кісткової тканини, підтримує трофічні та метаболічні процеси [6, 9].

З метою протекторної дії на ендометрій як гестагенний компонент застосували внутрішньоматкову систему з левоноргестрелом. Левоноргестрел, який щодобово вивільнюється із контејнеру системи у порожнину матки у дозі 20 мкг/добу за рахунок високого ступеня споріднення до рецепторів прогестерону, виявляє виражену ендометрійсупресивну дію, а також пригнічує локальний синтез естрогенів і простагландинів в матці.

Мета дослідження: визначення ефективності розробленого нами комплексу медикаментозної терапії жінок з тяжкими формами КС на тлі ендометріозу.



Примітка. * – Різниця вірогідна щодо показника до лікування у межах груп ($p < 0,05$).

Мал. 2. Динаміка вираженості сумарного менопаузального індексу (СМІ) за шкалою MRS

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою перевірки ефективності розробленого комплексу медикаментозної терапії протягом 3 міс під активним спостереженням знаходилися 60 жінок з проявами КС тяжкого ступеня та ендометріозом в анамнезі.

За методом рандомізації жінок було розподілено на 2 групи залежно від обраної терапії:

- до 1-ї групи увійшли 30 жінок, які, ураховуючи наведені вище переваги, отримували гель для трансдермального введення по 1 натискуванню 1 раз на день (0,75 мг естрадіолу),
- до 2-ї групи – 30 пацієнток, яким був призначений гель для трансдермального введення по 1 натискуванню 1 раз на

Середні показники менопаузального індексу щодо психопатологічних та вегетосудинних порушень, бали

Група жінок	Термін дослідження	МПІ щодо психопатологічних проявів	МПІ щодо вегетосудинних проявів
1-а, n=30	До лікування	18,22±1,64	34,37±3,04
	Через 1 міс	14,54±2,03 ^а	24,7±2,61 ^{а,в}
	Через 3 міс	9,53±1,16 ^{а,б,в}	10,57±2,82 ^{а,б,в}
2-а, n=30	До лікування	18,23±2,39	34,33±2,25
	Через 1 міс	10,42±1,75	23,19±3,01
	Через 3 міс	5,62±2,6 ^{а,б}	8,76±2,71 ^а

Примітки. 1) ^а – різниця вірогідна щодо показника до лікування (p<0,05); 2) ^б – різниця вірогідна щодо показника через 1 міс (p<0,05); 3) ^в – різниця вірогідна щодо відповідного показника у 2-й групі.

день (0,75мг естрадіолу), ноофен та адаптол по 1 таблетці 250 мг 3 рази на день за 30 хв до їди, курс – 3 міс.

Пацієнткам обох досліджуваних груп була введена внутрішньоматкова спіраль з левоноргестрелом.

Клінічне обстеження з динамічним визначенням сумарного менопаузального індексу (СМІ), частоти та динаміки вираженості проявів КС за шкалою Menopause Rating Scale (MRS) проводили всім пацієнткам до початку лікування, через 1 міс та через 3 міс лікування.

Ураховуючи те, що незважаючи на зручність та простоту у використанні, шкала MRS не дозволяє повною мірою оцінити все розмаїття клінічних проявів вегето-судинної та психопатологічної симптоматики КС. Для зручності оцінювання ефективності розроблених лікувальних комплексів у пацієнток та з огляду на тяжкість перебігу захворювання і різноманітність його клінічних проявів протягом трьохмісячного курсу терапії були проведені клінічні обстеження з визначенням середнього показника менопаузального індексу (МПІ) щодо психоемоційних та вегетосудинних порушень. Рівень тривожності визначали за шкалою Спілбергера до лікування, через 1 та 3 міс лікування.

Зміну оцінки якості життя жінок на тлі отримуваної терапії визначали з урахуванням показників якості життя жінки за шкалою «SF-36 Health Status Survey» Freiburg до лікування та після проведеного курсу лікування.

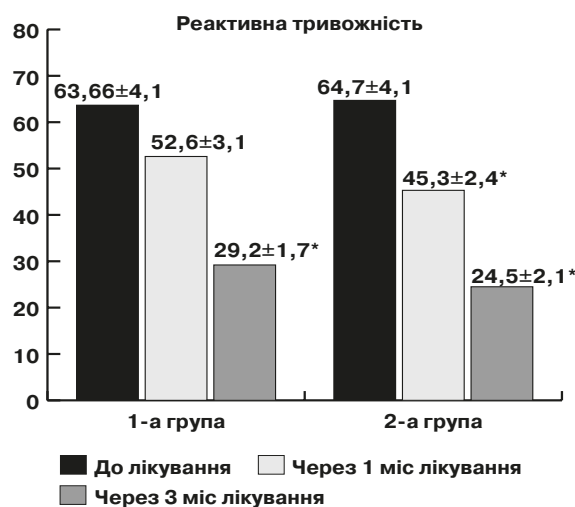
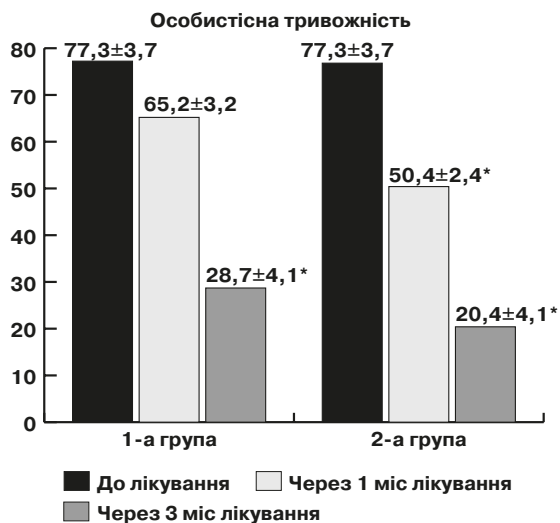
З метою проведення порівняльного оцінювання клінічної ефективності різних методів лікування використовували інтегральний показник патології (ІПП) у динаміці – до лікування, через 1, 2 міс та 3 міс терапії. Визначали також ступінь поліпшення (СП) клінічної картини захворювання. Його враховували з різниці двох показників ІПП.

Статистичний аналіз даних виконували на персональному комп'ютері з використанням програм SPSS 2000 (SPSS Inc., США) та Exel 2000 (Microsoft Inc., США) з урахуванням сучасних вимог до статистичного оброблення медичної інформації у наукових, експериментальних та клінічних дослідженнях.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень була підтверджена сприятлива дія на організм розробленого комплексу лікування в обох групах (мал. 1). При цьому як у 1-й, так і у 2-й групі вже через 1 міс терапії зменшувалася питома вага хворих з клімактеричними симптомами тяжкого ступеня, що свідчило про полегшення перебігу захворювання. При цьому у 2-й групі відзначено вірогідно швидке зниження значень даного показника. Так, якщо у 1-й групі через 1 міс лікування близько 60,5% жінок продовжували відзначати клімактеричні розлади тяжкого ступеня, то у 2-й групі даний показник дорівнював 47,52%. Разом з тим у 2-й групі жінок у 21,03% взагалі не було виявлено клімактеричних розладів. У 1-й групі таких випадків не було зареєстровано. Через три місяці від початку отримуваної терапії спостерігали вірогідне зниження тяжкості КС серед пацієнток обох груп, при цьому 65% пацієнток 2-ї групи взагалі не відзначали клімактеричних розладів, тоді як аналогічний показник у 1-й групі становив лише 40%. Тяжкий ступінь вираженості клімактеричних проявів у 1-й групі продовжували фіксувати 13,37% пацієнток. У 2-й групі через три місяці лікування таких пацієнток не було (див. мал. 1).

Це підтверджують і середні значення СМІ за шкалою MRS. Так, у пацієнток 1-ї та 2-ї груп відзначено певні позитивні зміни



Примітка. * – Різниця вірогідна щодо показника до лікування у межах груп (p<0,05).

Мал. 3. Показники рівня тривожності за шкалою Спілбергера у жінок досліджуваних груп, бали

Середні показники шкали «якість життя» SF-36 в обстежених жінок, M±m

Субсфери шкал	Період анкетування	
	До лікування, n=60	Після лікування, n=60
PF – фізична активність	49,73±4,21	83,3±8,14*
RP – роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності	46,42±4,61	83,21±5,16*
BP – фізичний біль	71,9±6,17	88,1±5,41*
GH – загальне сприйняття здоров'я	32,82±6,01	78,12±5,41*
VT – життєздатність	39,96±5,71	92,14±8,73*
SF – соціальна активність	31,12±5,21	84,01±6,43*
RE – роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності	32,75±5,09	67,98±5,77*
MH – психічне здоров'я	33,04±5,09	74,88±6,16*
Усього	339,77±28,1	661,35±23,11*

Примітка. * – Різниця вірогідна щодо показника до лікування (p<0,05)

Таблиця 3

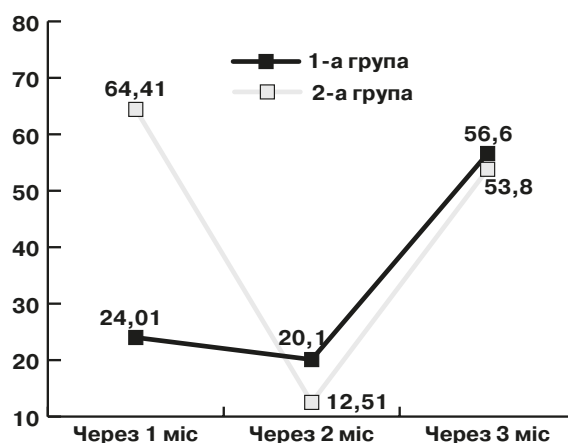
Динаміка клінічних проявів КС за даними ІПП у жінок досліджуваних груп

Показник	Група жінок	
	1-а, n=30	2-а, n=30
<i>До лікування</i>		
ІПП	213,41	218,12
<i>Через 1 міс</i>		
ІПП ₁	213,41	218,12
СП ₁	24,01	64,41
К ₁	2,68	
<i>Через 2 міс</i>		
ІПП ₂	169,3	141,2
СП ₂	20,1	12,51
К ₂	1,62	
<i>Через 3 міс</i>		
ІПП ₃	112,7	87,4
СП ₃	56,6	53,8
К ₃	0,95	
Загальний К	1,41	

вже через 1 міс лікування, проте вірогідне зменшення проявів КС через місяць лікування фіксували лише у 2-й групі жінок (мал. 2). На початку терапії у жінок 1-ї групи середній показник СМІ становив 37,2±6,7 бала, через 1 міс лікування відзначено тенденцію до його зменшення (СМІ становив 26,3±4,8 бала), а через 3 міс – його вірогідне зниження (СМІ дорівнював 18,2±3,1 бала; p<0,05).

Натомість, аналізуючи аналогічний показник серед пацієнток 2-ї групи, відзначено вірогідне зниження показника СМІ вже через місяць отримуваної терапії. На початку терапії середній показник СМІ становив 37,3±6,0 бала, через 1 міс він дорівнював 22,2±3,6 бала (p<0,05), що було вірогідно нижчим за аналогічний показник у 1-й групі. Через 3 міс терапії він зменшився ще більше і дорівнював 15,4±3,1 бала (p<0,05), що вірогідно не відрізнялося від показника у 1-й групі спостереження.

Аналіз середніх показників МПІ щодо вегетосудинних та психопатологічних порушень виявив, що показник останніх у 2-й групі суттєво зменшувався вже через 1 міс терапії і дорівнював 10,42±1,75 бала при 18,22±1,64 бала до початку лікування (p<0,05) (табл. 1). У той самий час за умов призначення лише естрадіолу на тлі левоноргестрелу вірогідне його зниження зафіксовано тільки після 3 міс лікування. Так, МПІ щодо психопатологічних порушень у 1-й групі до початку лікування становив 18,23±2,39 бала, через 1 міс лікування показник знизився до 14,54±3,1 бала, а через 3 міс – до 9,53±2,39



Мал. 4. Динаміка показника СП у досліджуваних групах жінок

бала, що вірогідно не відрізнялося від аналогічного показника 2-ї групи – 5,62±2,39 бала (p<0,05).

Щодо показника МПІ стосовно вегетосудинних порушень, то спостерігалася активна динаміка його зниження в обох гру-

пах спостереження. При цьому вірогідне зниження показника в обох групах відзначено лише через 3 міс лікування. Між собою показники також вірогідно не відрізнялися. Так, у 1-й групі до початку лікування показник становив $34,37 \pm 3,04$ бала, через 1 міс лікування він знизився до $24,7 \pm 2,61$ бала, а через 3 міс – до $10,57 \pm 2,82$ бала. У 2-й групі до початку лікування даний показник становив $34,33 \pm 2,26$ бала, через 1 міс лікування він знизився до $23,19 \pm 3,01$ бала, а через 3 міс – до $8,76 \pm 2,71$ бала.

Рівні особистісної та реактивної тривожності за шкалою Спілбергера до лікування були досить високими в обох групах і становили відповідно $77,3 \pm 3,7$ бала та $63,66 \pm 4,1$ бала у 1-й групі та $77,3 \pm 3,7$ бала та $64,7 \pm 4,1$ бала у 2-й групі (мал. 3). Через 1 міс від початку лікування відзначено вірогідне зменшення згаданих показників лише у 2-й групі, як за шкалою особистісної, так і за шкалою реактивної тривожності. Тоді як рівень особистісної тривожності у пацієток 1-ї групи через 1 міс лікування знизився до $65,2 \pm 3,2$ бала, у пацієток 2-ї групи він сягнув рівня $50,4 \pm 2,4$ бала, що було вірогідно нижче. Подібну тенденцію спостерігали і за шкалою реактивної тривожності: у 1-й групі через 1 міс лікування показник знизився лише до $52,6 \pm 3,1$ бала, тоді як у 2-й групі – до $45,3 \pm 2,4$ бала, що було вірогідно нижче.

Через 3 міс лікування показники в обох групах продовжували вірогідно знижуватися, при цьому відзначено вірогідну різницю показників між групами як за шкалою реактивної тривожності, так і за шкалою особистісної тривожності. Так, за шкалою особистісної тривожності показник у 1-й групі становив $28,7 \pm 4,1$ бала, тоді як у пацієток 2-ї групи він знизився до $20,4 \pm 4,1$ бала ($p < 0,05$). За шкалою реактивної тривожності показник у 2-й групі знизився до $24,5 \pm 2,1$ бала, що було вірогідно нижче за відповідний показник у 1-й групі – $29,2 \pm 1,7$ бала ($p < 0,05$).

Оцінювання якості життя до та після лікування виявило значне покращання, яке проявлялося у підвищенні її численних еквівалентів, що клінічно проявлялося у зменшенні фізичних обмежень життєдіяльності, кількості емоційних проблем та підвищенні фізичної активності, рівня психічного здоров'я, життєздатності, соціальної активності та загального сприйняття здоров'я (табл. 2).

Порівняння ефективності застосування комбінації гелю з естрадіолом та внутрішньоматковою спіралі з левоноргестрелом і

препаратами антисресорної спрямованості фенібуту та мебікаром у групі жінок з тяжким перебігом КС засвідчило вищу ефективність другого варіанту лікування щодо першого (табл. 3).

У перші два місяці ефективність поєднання МГТ з препаратами антистрессорної спрямованості у жінок з КС тяжкого ступеня майже у 2 рази перевищувала ефективність застосування самих лише препаратів МГТ ($K_1 = 2,68$; $K_2 = 1,62$), що свідчить про більш швидкий темп усунення симптомів КС за використання даної комбінації (мал. 4). Загальна ефективність поєднання фенібуту з мебікаром на тлі застосування гелю з естрадіолом з внутрішньоматковою системою з левоноргестрелом виявилася в 1,41 разу вищою порівняно із застосуванням тільки гелю з естрадіолом та внутрішньоматковою системою з левоноргестрелом.

ВИСНОВКИ

Узагальнюючи наведене вище, можна стверджувати, що використання розробленої та апробованої схеми лікування тяжких менопаузальних порушень у пацієток з ендометріозом можна вважати перспективною і безпечною.

Пацієткам з тяжкими проявами клімактеричного синдрому (КС) на тлі ендометріозу доцільно рекомендувати менопаузальну гормональну терапію (МГТ) у формі комбінації трансдермального естрогену та внутрішньоматкової системи з левоноргестрелом з огляду на те, що у пацієток даної категорії відзначається високий рівень порушення системи детоксикації. Трансдермальне призначення гелю з естрадіолом дозволяє уникнути так званого ефекту первинного проходження через печінку, а тривала локальна дія гестагенів забезпечує максимальний місцевий гестагенний вплив на тлі майже відсутності системної дії гестагенів.

Застосування комбінації препаратів антистрессорної спрямованості фенібуту та мебікару разом із застосуванням МГТ дозволяє швидше зменшити ступінь вираженості проявів КС, особливо психоемоційних розладів, практично до їхнього повного усунення за відносно короткий термін та значно покращує якість життя даної категорії жінок.

Надзвичайно важливо відзначити, що протягом усього періоду спостереження не було виявлено жодного випадку клінічних проявів, які б свідчили про рецидив ендометріозу.

Возможные пути коррекции тяжелых форм климактерического синдрома у женщин на фоне эндометриоза

Н. Ф. Захаренко, Н. В. Коваленко, И. Н. Ретунская

Современные демографические изменения в обществе сопровождаются увеличением в общей популяции женщин старшей возрастной группы. В этот период наряду с исключением репродуктивной функции у женщин часто развивается патологический симптомокомплекс – климактерический синдром (КС), который отображает дезадаптацию различных органов и систем, имеющих представительство эстрогенных рецепторов. Чрезвычайно актуальной проблема КС является для пациенток с эндометриозом, количество которых составляет около 50% от популяции.

Цель исследования: определение эффективности разработанного нами комплекса медикаментозной терапии женщин с тяжелыми формами КС на фоне эндометриоза.

Материалы и методы. В течение 3 мес под активным наблюдением находились 60 женщин с эндометриозом в анамнезе и проявлениями КС тяжелой степени. Методом рандомизации женщины были разделены на 2 группы в зависимости от выбранной терапии: в 1-ю группу вошли 30 женщин, которые получали трансдермальный эстроген – гель с эстрадиолом, во 2-ю группу – 30 пациенток, которым был назначен гель с эстрадиолом, фенібут и мебікар. Пациенткам обеих групп была введена внутриматочная система с левоноргестрелом. С целью проведения сравнительной оценки клинической эффективности различных методов лечения использовали интегральный показатель патологии в динамике – до лечения, через 1, 2 и 3 мес

терапии. Определяли также степень улучшения клинической картины заболевания. Статистический анализ данных проводили на персональном компьютере с использованием программ SPSS 2000 (SPSS Inc., США) и Excel 2000 (Microsoft Inc., США).

Результаты. Проведенный анализ установил, что в результате получаемой терапии достоверное улучшение оцениваемых показателей отмечено у пациенток обеих групп. В первые два месяца эффективность сочетания менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с препаратами антистрессорной направленности у женщин с КС тяжелой степени почти в 2 раза превышала эффективность применения монотерапии препаратами МГТ ($K_1 = 2,68$; $K_2 = 1,62$), что свидетельствует о более быстром темпе устранения симптомов КС при использовании данной комбинации. Общая эффективность сочетания фенібута с мебікаром на фоне применения трансдермального эстрогена в внутриматочной системой с левоноргестрелом оказалась в 1,41 раза выше по сравнению с применением только трансдермального эстрогена и внутриматочной системы с левоноргестрелом.

Заключение. Применение комбинации препаратов антистрессорной направленности фенібута и мебікара наряду с применением МГТ позволяет быстро уменьшить степень выраженности проявлений КС, особенно психоэмоциональных расстройств, практически до их полного устранения за относительно короткий период времени. Предложенная схема лечения помогает достаточно быстро устранить проявления КС у женщин с эндометриозом, улучшить и стабилизировать их психологический профиль, восстановить работоспособность, повысить адаптацию и качество жизни.

Ключевые слова: климактерический синдром, эндометриоз, антистрессовая терапия, фенібут, мебікар, трансдермальный эстроген, внутриматочная система с левоноргестрелом.

Possible ways to correct severe forms of climacteric syndrome in women with endometriosis

N.F. Zakharenko, N.V. Kovalenko, I.N. Retunskaya

Modern demographic changes in society are accompanied by an increase of women of the older age group in the general population. During this age period, along with the elimination of reproductive function in women, a complex of pathological symptoms often develops – climacteric syndrome (CS), which displays the maladaptation of various organs and systems that have estrogen receptors. An extremely topical problem of climacteric syndrome is for patients with endometriosis whose quantity is about 50% of the population.

The objective: the determination of the effectiveness of the complex of medical therapy developed by us in women with severe forms of COP in the context of endometriosis.

Materials and methods. Within 3 months we actively observed 60 women with an endometriosis in the anamnesis and manifestations of severe CS. By randomization, the women were divided into 2 groups depending on the chosen therapy: group 1 consisted of 30 women who, taking into account the above mentioned advantages, received the transdermal estrogen Estrogel, group 2 – 30 patients, whom a therapy by estrogen, phenibut and mebikar was assigned. Patients of both groups were given an intrauterine system with levonorgestrel.

In order to conduct a comparative assessment of the clinical effectiveness of various treatment methods, the integral pathology index (IPI) was used in dynamics – before treatment, after 1, 2 and 3 months of therapy. The improvement degree (ID) of the disease clinical

picture was also determined. Statistical analysis of the data was carried out on a personal computer using the programs SPSS 2000 (SPSS Inc., USA) and Excel 2000 (Microsoft Inc., USA).

Results. Our analysis found that as a result of the therapy received, a significant improvement in the scores was observed among patients of both subgroups. During the first two months, the effectiveness of combining menopausal hormone therapy with anti-stress medications in women with severe CS was almost 2 times greater than monotherapy with menopausal hormone therapy (Coefficient of Efficacy 1 = 2.68, Coefficient of Efficacy 2 = 1.62), indicating a faster elimination rate of CS' symptoms using this combination.

The overall effectiveness of the combination of phenibut with mebikar against the background of the use of Estrogel with an intrauterine system with levonorgestrel was 1.41 times higher compared to effectiveness of Estrogel and the levonorgestrel intrauterine system only use.

Conclusion. Administration of anti-stress drugs Fenibut&Mebikar combination along with use of menopausal hormone therapy allows to reduce quickly the severity of CS manifestations, especially psychoemotional disorders almost to their full elimination in a relatively short period of time. The proposed scheme of treatment helps to eliminate quickly the symptoms of menopausal syndrome in women with endometriosis, improve and stabilize their psychological profile, restore working capacity, improve adaptation and quality of life.

Key words: climacteric syndrome, endometriosis, anti-stress therapy, phenibut, mebikar, transdermal estrogen, Estrogel, intrauterine system with levonorgestrel.

Сведения об авторах

Захаренко Наталья Феофановна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Коваленко Наталья Владимировна – Гинекологическое отделение Киевской городской больницы № 9, 04112, г. Киев, ул. Рижская, 1

Ретунская Ирина Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Бурчинский С.Г. Ноотропи як фармакопрофілактичні засоби: нові стратегії, нові можливості / Бурчинский С.Г. // Журнал практичного лікаря. – 2003. – № 1. – С. 63–66.
- Вовк І.Б., Кондратюк В.К., Чубей Г.В., Захаренко Н.Ф. Лікування генітального ендометріозу від еволюції до революції (огляд літератури) / Вовк І.Б., Кондратюк В.К., Чубей Г.В., Захаренко Н.Ф. // Здоровье женщины. – 2009. – № 4. – С. 40–43.
- Захаренко Н.Ф., Коваленко Н.В., Манюля І.П. Порушення системи детоксикації в генезі ендометріозу. Можливі шляхи корекції / Захаренко Н.Ф., Коваленко Н.В., Манюля І.П. // Одеський медичний журнал. – 2018. – № 2 (166). – С. 55–59.
- Захаренко Н.Ф., Ковбасий В.П., Коваленко Н.В. Характеристика психологічних типів личности при доброкачественных гиперпролиферативных заболеваниях репродуктивной системы женщины / Захаренко Н.Ф., Ковбасий В.П., Коваленко Н.В. // Здоровье женщины. – 2010. – № 2 (48). – С. 133–136.
- Захаренко Н.Ф. Клініко-анамнестична характеристика жінок з різними формами ендометріозу / Захаренко Н.Ф. // Педіатрія, акушерство та гінекологія: наук.-практ. журн. – 2010. – Т. 72, № 5. – С. 97–104.
- Занько О.В., Болгова Л.В., Коваленко Н.В., Татарчук Т.Ф., Яроцька Н.В. Роль ендотеліальної дисфункції в генезі розвитку клінічних проявів клімактеричного синдрому в жінок у перименопаузі / Занько О.В., Болгова Л.В., Коваленко Н.В., Татарчук Т.Ф., Яроцька Н.В. // Репродуктивна ендокринологія. – 2017. – № 5 (37). – С. 58–647.
- Иловайская И.А. Прекращение менструальной функции в репродуктивном возрасте и преждевременное старение / Иловайская И.А. // Gynecology endocrinology. – 2015. – № 1 (102). – С. 52–54.
- Татарчук Т.Ф., Захаренко Н.Ф., Манюля І.П., Ковбасий В.П. Удосконалення лікувальної тактики ведення жінок з ендометріозом / Татарчук Т.Ф., Захаренко Н.Ф., Манюля І.П., Ковбасий В.П. // Репродуктивна ендокринологія. – 2014. – № 4 (18). С. 24–27.
- Татарчук Т.Ф., Захаренко Н.Ф., Манюля І.П., Коваленко Н.В., Ковбасий В.П. Особенности проявления климактерического синдрома у женщин с эндометриозом и возможные пути его коррекции / Татарчук Т.Ф., Захаренко Н.Ф., Манюля І.П., Коваленко Н.В., Ковбасий В.П. // Научный журнал МОЗ України. – 2014. – № 2. – С. 71–7.
- Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины / Татарчук Т.Ф. // Международный эндокринологический журнал. – № 3 (5). – 2006. – С. 2–9.
- Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Тутченко Т.Н. Стресс и инволюция репродуктивной системы женщины / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко, Т.Н. Тутченко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 5 (34). – С. 153–156.
- Юрєнева С.В., Ермакова Е.И. Менопаузальні розлади у жінок: патогенез, клініка, діагностика, лікування, профілактика / Юрєнева С.В., Ермакова Е.И. // MedicaMente. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 32–38.
- Inceboz U. Endometriosis after menopause womens / U. Inceboz // Health (Lond). – 2015. – 11 (5). – P. 711–715.
- Blümel J.E., Lavín P., Vallejo M.S., Sarrá S. Menopause or climacteric, just a semantic discussion or has it clinical implications? / Blümel J.E., Lavín P., Vallejo M.S., Sarrá S. // Climacteric. – 2014. – Vol. 17 (3). – P. 235–241.
- Gemmell L.C., Webster K.E., Kirtley S. et al. The management of menopause in women with a his endometriosis: a systematic review / Gemmell L.C., Webster K.E., Kirtley S. et al. // HumanReproductionUpdate. – 2017. – Vol. 23. – № 4. – P. 481–500.

Статья поступила в редакцию 02.07.2018

Особливості клінічного перебігу міоми матки у жінок репродуктивного віку

М.А. Флаксемберг

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ», м. Київ

Мета дослідження: визначення і детальне вивчення виникнення предикторів лейоміоми матки, розроблення методів лікування і реабілітації репродуктивної функції залежно від виду і локалізації вузлів.

Матеріали та методи. Були обстежені і проліковані 250 пацієнток з міомою матки. Проведено аналіз анамнестичних даних, з урахуванням як об'єктивних, так і суб'єктивних, аналіз анамнестичних даних близьких родичів (материнська і батьківська лінії), супутньої генітальної та екстрагенітальної патології.

Результати. Найбільш численна група пацієнток з міомою матки, за даними дослідження, у вікових групах 26–35 років (32%) і 36–40 років (28,4%), які найбільш соціально і репродуктивно активні. У цій категорії превалювали жінки з вищою освітою (33,6%) і соціальним статусом (30,4% і 22,4%). Перенесені запальні захворювання статевих органів були відзначені у 48% жінок, обтяжений гінекологічний анамнез (аборти, викидні) – у 42,4%.

Заключення. Для даної категорії пацієнток характерний високий відсоток патології ендометрія – 60,8%, а також супутнього аденоміозу – 34% і спайкового процесу органів малого таза – 34%.

Ключові слова: клінічний перебіг, міома матки, репродуктивний вік.

Збереження репродуктивного здоров'я є невід'ємною частиною демографічної політики України, тому організація заходів, спрямованих на покращення ефективності діагностики та лікування жінок із захворюваннями репродуктивних органів, залишається актуальною. Лейоміома матки належить до числа найбільш поширених доброякісних пухлин жіночих статевих органів. У структурі гінекологічної захворюваності лейоміома матки посідає друге місце після запальних процесів статевих органів, її діагностують у всі вікові періоди і виявляють у 20–77% жінок з постійною тенденцією до підвищення частоти, незважаючи на розроблення нових методів лікування та профілактики [2].

За даними зарубіжних авторів [3, 4], середня поширеність лейоміоми матки становить близько 30%. Результати патологоанатомічних досліджень свідчать про те, що частота лейоміоми матки є ще вищою і досягає 85% [6].

Доброякісні гіперпроліферативні захворювання тіла матки – лейоміома матки та аденоміоз – посідають провідне місце у структурі загальної гінекологічної захворюваності, і частота поєднаної патології сягає 35–40% випадків [1, 2].

Поширеність лейоміоми матки збільшується з віком жінки, у 20–30% випадків виявлення лейоміоми матки спостерігалось у жінок репродуктивного віку, у 40% – у жінок від 40 до 50 років. Це найпоширеніша доброякісна пухлина матки серед жінок пізнього репродуктивного (35–45 років) і перименопаузального (46–55 років) віку [6]. В останні роки відзначають чітку тенденцію до підвищення частоти лейоміоми матки у жінок молодого віку. Середній вік виявлення захворювання становить 32–33 роки [2, 4, 5].

Пік захворюваності припадає на найбільш соціально активний період життя жінки, що зумовлює значущість цієї серйозної медико-соціальної проблеми і привертає до даної патології увагу вчених і практичних лікарів усього світу [1, 4, 6].

Медичні аспекти лейоміоми матки визначаються великим поширенням та тенденцією до підвищення частоти цієї патології, прогресуючим перебігом, порушенням функції статевих органів та інших систем організму, а також постійною тенденцією до «омолодження» даної патології [7].

Актуальність обраного напрямку дослідження зумовлена значним поширенням гіперпроліферативних процесів ендометрія серед жіночого населення як щодо порушень репродуктивного здоров'я [8], так і онконастороженості [9].

Причини виникнення лейоміоми матки досі є предметом дискусій. На думку багатьох авторів, підґрунтям розвитку захворювання є сумарний вплив різних факторів [9, 10].

До факторів, що призводять до виникнення лейоміоми матки, також належать: пізні менархе, ясні менструації, висока частота медичних абортів, тривала антибіотикотерапія, патологічні зміни імунного статусу організму. Одним із тригерних факторів у виникненні лейоміоми матки вважають запальні захворювання статевих органів (бактеріального та вірусного походження) [10].

Також для цієї категорії пацієнток характерними є обтяжена спадковість щодо пухлинних захворювань, висока частота хронічних запальних процесів органів малого таза, гормонозалежних захворювань грудних та щитоподібної залоз, що свідчить про системний характер патологічних процесів [2, 11, 12].

З огляду на зростання частоти лейоміоми матки та розширення вікових меж репродуктивного періоду органозберігальний підхід у лікуванні даних патологічних станів є пріоритетним [13, 14].

Мета дослідження: визначення і детальне вивчення предикторів виникнення лейоміоми матки та розроблення методів лікування і реабілітації репродуктивної функції залежно від локалізації та виду міоматозних вузлів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділенні реабілітації репродуктивної функції проведено обстеження та лікування 250 пацієнток з лейоміомою матки, які розподілені на дві групи:

- I група – 120 жінок, яким проводили консервативне лікування;
- II група – 130 жінок, яким проводили хірургічне лікування.

У 169 (67,6%) жінок міома матки була головним діагнозом, а у 81 (32,4%) – супутнім.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За віковим цензом пацієнтки були розподілені на чотири групи, що представлено у табл. 1. Жінки віком від 18 до 25 років з міомою матки, що становить 17,6% від всіх обстежених пацієнток, з них консервативне лікування отримували 15,8%,

хірургічне – 19,2%. У віковій групі 26–36 років, що становить 32% обстежених, консервативне лікування отримували 31,7%, а хірургічне – 32,3%. У віковій групі пацієток 36–40 років (28,4%), що мали репродуктивні наміри, консервативну терапію використовували у 26,7%, а хірургічну – у 30%. В останню вікову групу увійшли пацієтки віком понад 40 років (22%) з нереалізованими або частково реалізованими репродуктивними намірами; консервативне лікування з них отримали 25,8%, а хірургічне – 18,5%.

Як видно з наведених даних, найбільш численні групи пацієток з лейоміомою матки у вікових групах 26–35 років та 36–40 років, які найбільш соціально та репродуктивно активні.

З обстежених пацієток вищу освіту мали 33,6% (84 жінки), середньоспеціальну освіту – 36% хворих та середню освіту – 30,4%. Розподілення за соціальним статусом пацієток з міомою матки виявило, що службовців було 30,4% (76 жінок), підприємців – 22,4% (56 жінок), студенток – 18% (45 жінок), робочих – 16% (40 жінок), безробітних – 13,2% (33 жінки).

Отже, жінки розумової праці переважали, як за освітою, так і за соціальним статусом, за даної патології репродуктивної системи.

Розподілення за освітою та соціальним статусом у клінічних групах представлено у табл. 2.

Одним з основних факторів впливу на розвиток та перебіг даної патології, а також впливу на репродуктивну систему та реалізацію репродуктивних намірів є час виявлення та початок лікування. Ці дані представлені у табл. 3.

Як видно з табл. 3, 25,4% (64 жінки) пацієток у перші 6 міс після виявлення патологічних змін звернулись за дообстеженням та лікуванням, 38% (95 жінок) – у перші 3 роки проходили обстеження, 26,8% (67 жінок) – звертались по медичну допомогу та епізодично лікувались у термін до 5 років і 13,6% (34 жінки) – спостерігались більше 5 років з приводу міоми матки.

Розподілення за тривалістю спостереження у клінічних групах див. у табл. 3.

Під час обстеження жінок з лейоміомою матки було досліджено фактори, що зумовлюють виникнення даної патології.

Як видно з представлених даних, одним із тригерних факторів у виникненні лейоміоми матки вважають запальні захворювання статевих органів (бактеріального та вірусного походження), що підтверджується проведеними дослідженнями, – 120 (48,0%) жінок мали в анамнезі дану патологію, а відповідно по клінічних групах – 61 (50,8%) та 59 (45,4%) пацієток. Також велике значення мають попередні аборти – 106 (42,4%) жінок і відповідно по групах – 57 (47,5%) та 49 (37,7%) жінок. Відсутність пологів також має велике значення з огляду на дисгормональні порушення та зміни в

Таблиця 1

Вікові критерії жінок з міомою матки, абс. число (%)

Вік пацієток	I група, n=120	II група, n=130	Усього, n=250
18–25 років	19 (15,8)	25 (19,2)	44 (17,6)
26–35 років	38 (31,7)	42 (32,3)	80 (32)
36–40 років	32 (26,7)	39 (30)	71 (28,4)
Понад 40 років	31 (25,8)	24 (18,5)	55 (22)

Таблиця 2

Освітній та соціальний статус обстежених жінок з міомою матки, абс. число (%)

Освіта та соціальний статус	I група, n=120	II група, n=130	Усього, n=250
Вища освіта	44 (36,7)	40 (30,8)	84 (33,6)
Середня спеціальна освіта	42 (35)	48 (36,9)	90 (36)
Середня освіта	34 (28,3)	42 (32,31)	76 (30,4)
Службовці	40 (33,3)	36 (27,7)	76 (30,4)
Робочі	12 (10)	28 (21,54)	40 (16,0)
Підприємці	27 (22,5)	29 (22,31)	56 (22,4)
Студентки	25 (20,8)	20 (15,38)	45 (18,0)
Безробітні	16 (13,4)	17 (13,07)	33 (13,2)

Таблиця 3

Тривалість захворювання на міому матки в обстежених пацієток, абс. число (%)

Тривалість захворювання	I група, n=120	II група, n=130	Усього, n=250
До 6 міс	29 (24,2)	35 (26,9)	64 (25,6)
До 3 років	40 (33,3)	45 (34,62)	85 (34)
До 5 років	32 (26,7)	35 (26,9)	67 (26,8)
Більше 5 років	19 (15,8)	15 (11,58)	34 (13,6)

органах-мішенях. Генетична складова, надмірна маса тіла та психоемоційні перенавантаження в обстежених пацієток відповідали даним літератури.

Загальні дані та результати по клінічних групах представлені у табл. 4.

Соціальні та економічні умови сьогодні диктують певні правила, тому більшість жінок намагаються вирішити їх, тобто здобути освіту, мати кар'єрний та статусний ріст, досягти певних матеріальних благ, а репродуктивні плани відтермінують на більш пізній час. Уже звично, що перші пологи відбуваються близько 30 або і після 30 років.

Вивчення фертильної функції обстежених жінок з міомою матки представлено у табл. 5.

Таблиця 4

Фактори, що зумовлюють виникнення міоми матки, абс. число (%)

Фактори	I група, n=120	II група, n=130	Усього, n=250
Пізнє менархе	15 (12,5)	11 (8,5)	26 (10,4)
Відсутність пологів	43 (35,8)	50 (38,5)	93 (37,2)
Аборти та репродуктивні втрати	57 (47,5)	49 (37,7)	106 (42,4)
Запальні захворювання статевих органів	61 (50,8)	59 (45,4)	120 (48,0)
Генетична складова (обтяжений анамнез)	29 (24,2)	31 (23,8)	60 (24,0)
Надмірна маса тіла (ожиріння)	27 (22,5)	34 (26,2)	61 (24,4)
Постійні стреси (високе психоемоційне навантаження)	29 (24,2)	37 (28,5)	66 (26,4)
Захворювання грудних залоз	19 (15,8)	23 (17,7)	42 (16,8)
Патологія щитоподібної залози	17 (14,2)	21 (16,2)	38 (15,2)

Таблиця 5
Характеристика фертильної функції обстежених жінок, абс. число (%)

Характеристика фертильної функції	I група, n=120	II група, n=130	Усього, n=250
Первинна безплідність	20 (16,7)	31 (23,8)	51 (20,4)
Вторинна безплідність	100 (83,3)	99 (76,15)	199 (79,6)
Пологи:	43 (35,8)	50 (38,)	93 (37,2)
– одні пологи	27 (22,5)	25 (19,2)	52 (20,8)
– двоє половів	16 (13,3)	23 (17,7)	39 (30,0)
– троє половів	-	2 (1,5)	2 (1,5)
Репродуктивні втрати:			
– завмерла вагітність	9 (7,5)	6 (4,6)	15 (6,0)
– мимовільний викидень	18 (15,0)	11 (8,5)	29 (11,6)
– трубна вагітність	-	13 (2,3)	3 (1,2)
– штучний аборт	30 (25,0)	29 (22,3)	59(23,6)

Первинна безплідність була виявлена у 20,4% (51 жінка), вторинна – у 79,6% (199 жінок) пацієнток. Репродуктивні втрати, які склались із завмерлої вагітності, мимовільного викидня, трубної вагітності та штучного аборт, в обстежених жінок становили 42,4% (106 жінок), у 37,2% (93 пацієнтки) попередні вагітності закінчились пологами.

Отже, попередні репродуктивні втрати мають негативний вплив на формування дисгормональних порушень, які ство-

рюють умови для розвитку гіперпластичних змін як в ендометрії, так і в міометрії.

Однією з основних характеристик репродуктивного здоров'я жінки є менструальна функція, яка має свої характеристики, підкоряється віковим змінам і миттєво реагує на патологічні процеси у репродуктивних органах.

Характеристика менструальної функції у жінок з міомою матки представлена у табл. 6.

Про зміни у репродуктивних органах свідчать зміни менструального циклу – періодичність, кількість менструальних виділень, тривалість менструації, симптоми, що супроводжують її початок (болісність, дискомфортні стани – ПМС, патологічні виділення до та після менструації). Тривалість менструального циклу в обох групах була середньостатистичною (28,9±0,5), так само, як і тривалість менструації (5,9±0,2). Болісні менструації відзначили 34,8% (87), більшість з II групи – 64 (49,2%) жінки. Привертає увагу високий відсоток ПМС в обох групах, що можна пояснити як дисгормональними процесами, що супроводжують міому матки, так і психоемоційним станом пацієнток. Значна менструальна крововтрата, зі слів пацієнток, у 42,4% обстежених переважає за рахунок жінок II групи – 57,7%. Гіперполіменорея та АМК також переважають у жінок II групи – відповідно 42 (32,3%) та 45 (34,62%) пацієнток. При поєднанні міоми з аденоміозом спостерігаються мажучі виділення до або після менструації на тлі гіперполіменореї або помірних менструальних виділень.

Міома матки не завжди проявляється вираженими ознаками, проте пацієнтки звертають увагу на незвичайний пе-

Таблиця 6

Характеристика менструальної функції обстежених жінок, абс. число (%)

Характеристика менструального циклу	I група, n=120	II група, n=130	Усього, n=250
Тривалість циклу, днів	30,5±1,6	28,0±0,5	28,9±0,5
Тривалість менструації, днів	6,2±0,4	5,9±0,3	5,9±0,2
Менструальна крововтрата:			
а) незначна	3 (2,5)	0 (0)	3 (2,5)
б) помірна	86 (71,7)	65 (50,0)	151 (60,4)
в) значна	31 (25,8)	75 (57,7)	106 (42,4)
Болісність менструації	23 (19,2)	64 (49,2)	87 (34,8)
ПМС на час обстеження	71 (59,2)	68 (52,3)	139(55,6)
Гіперполіменорея	28 (23,3)	42 (32,3)	70 (28,0)
Нерегулярний цикл	12 (10,0)	19 (14,6)	31 (12,4)
АМК	28 (23,3)	45 (34,62)	73 (29,3)
Перименструальні мажучі виділення	11 (9,2)	13 (10,0)	24 (9,6)

Таблиця 7

Основні суб'єктивні прояви захворювання у пацієнток з лейоміомою матки, абс. число (%)

Показник суб'єктивних проявів захворювання	I група, n=120	II група, n=130	Усього, n=250
Больовий синдром	49 (40,8)	78 (60,0)	127 (50,8)
Тривалість болю:			
а) постійний	14 (11,7)	35 (26,9)	49 (19,6)
б) періодичний	35 (29,2)	43 (33,1)	78 (31,2)
Зв'язок болю з менструальним циклом:			
а) немає	34 (28,3)	35 (26,9)	69 (27,6)
б) є	49 (40,8)	78 (60,0)	127 (50,8)
Порушення менструального циклу за типом менопаузи	22 (18,3)	78 (60,0)	100 (40,0)
Білі	24 (20,0)	27 (20,8)	51 (20,4)
Порушення функції тазових органів	19 (15,8)	31 (23,8)	50 (20,0)
Сексуальні розлади	14 (11,7)	18 (13,8)	32 (12,8)
Відсутність будь-яких симптомів	37 (30,8)	17 (13,1)	54 (21,6)

Таблиця 8
Супутня патологія органів малого таза у жінок з міомою матки, абс. число (%)

Супутня патологія	I група, n=120	II група, n=130	Усього, n=250
Тазові спайки	23 (19,2)	44 (33,8)	67 (26,8)
Аденоміоз	48 (40,0)	37 (28,5)	85 (34,0)
Зовнішній генітальний ендометріоз	18 (15,0)	23 (17,7)	41 (16,4)
Патологія ендометрія	71 (59,2)	81 (62,2)	152 (60,8)
Пухлиноподібні ураження яєчників	4 (3,3)	5 (3,8)	9 (3,6)
Полікістоз яєчників	9 (7,5)	14 (10,8)	23 (9,2)

ребіг менструацій (збільшується тривалість – понад 8 днів, поява болю, згустку крові у менструальних виділеннях), біль унизу живота, спині, попереку, який пов'язаний з менструацією, інколи відзначають часті позиви до сечовиділення, біль під час статевих зносин, збільшення об'єму живота, появу закрепів.

У табл. 7 представлені суб'єктивні прояви захворювання, що були виявлені у пацієнток з міомою матки під час ретельного збору анамнезу. У даному випадку акценти робили саме на суб'єктивних проявах.

Як видно з представлених у табл. 7 даних, больовий синдром відзначено у 50,8% – 127 пацієнток, переважали пацієнтки II групи – 78 (60,0%) жінок, з них постійний больовий синдром зафіксовано у 35 (26,9%) жінок, а періодичний біль – у 43 (33,1%) пацієнток. Для пацієнток I групи також характерний больовий синдром – 40,8% (49 жінок), постійний біль відзначали 11,7% (14 жінок), періодичний – 29,2% (35 жінок); 21,6% (54 жінки) пацієнток в обох групах взагалі не відзначали будь-яких симптомів. Порухення менструального циклу реєстрували у 40,0% обстежених пацієнток, левову частку з них становили жінки II групи. Порухення функції тазових органів та сексуальні розлади відповідно відзначено у 50 (20,0%) та 32 (12,8%) жінок з когорти обстежених.

Отже, для пацієнток з міомою матки характерний больовий синдром – у 50% випадків, порухення менструального циклу – у 40%, проте у 21,6% випадків дана патологія супроводжується відсутністю будь-яких симптомів.

Для з'ясування предикторів даного захворювання була проаналізована супутня патологія органів малого таза у даного контингенту хворих.

Отримані результати представлені у табл. 8.

Аналізуючи супутні захворювання органів малого таза у пацієнток з міомою матки, привертає увагу значний відсоток

(60,8%) патології ендометрія, а також супутнього аденоміозу (34%) на тлі міоми матки, що погіршує та ускладнює перебіг обох захворювань. Як наслідок перенесених запальних захворювань органів малого таза, спайковий процес виявлений у 26,8% обстежених жінок, зовнішній генітальний ендометріоз – у 16,4% пацієнток. Зміни у яєчниках у поєднанні з міомою матки менш характерні для даної категорії хворих і становлять 12,89%.

Для збереження репродуктивної функції у жінок з міомою матки, програмування методів лікування та подальшої реабілітації важливим є чітке розуміння щодо видів, локалізації, кількості вузлів.

У табл. 9 представлені дані щодо їхньої характеристики.

Як видно з представлених у табл. 9 даних, атипові форми реєстрували у 2% випадків. У жінок I групи, які отримували консервативне лікування, відзначали інтрамуральні поодинокі вузли не більше трьох діаметром до 3 см – 38,3%, диффузну міому матки – у 25,8%.

У деяких випадках фіксували множинні інтрамурально-субсерозні форми міоми, у яких важко було визначитись, до якої групи їх віднести, а також такі супутні захворювання, як аденоміоз, генітальний ендометріоз, спайковий процес, що утворився після хірургічних втручань або як наслідок запальних процесів. Тому було вирішено виділити так звані поєднані форми, що становили 46,8%. У II групі з ними реєстрували 64,6% прооперованих пацієнток, а у I групі – 10,8%. Значний відсоток становили множинні інтрамуральні вузли у діаметрі понад 5–7 см – 44,6%, що клінічно проявлялись і порушеннями менструального циклу, і АМК, і больовим синдромом.

ВИСНОВКИ

Отже, проведений всебічний аналіз даних обстеження пацієнток з міомою матки, яких готували як до консервативного, так і до хірургічного лікування, засвідчив, що найбільш численними є групи пацієнток з міомою матки у вікових групах 26–35 років (32%) та 36–40 років (28,4%), які найбільш соціально та репродуктивно активні.

Виявлено, що з даною патологією репродуктивної системи переважали жінки розумової праці, як за освітою (33,6%), так і за соціальним статусом (30,4% та 22,4%).

Велике значення у розвитку даної патології мають фактори, що спричинюють її розвиток. Одним із тригерних факторів у виникненні міоми матки вважають запальні захворювання статевих органів (бактеріального та вірусного походження), що підтверджується проведеними дослідженнями – 120 (48,0%) жінок мали в анамнезі дану патологію, а відповідно по клінічних групах – 61 (50,8%) та 59 (45,4%) пацієнток. Також велике значення має наявність попередніх абортів – 106 (42,4%) жінок і відповідно по групах – 57 (47,5%) та 49 (37,7%) жінок.

Таблиця 9

Локалізація та види вузлів в обстежених пацієнток, абс. число (%)

Локалізація та види вузлів	I група, n=120	II група, n=130	Усього, n=250
Вузли тіла матки	120 (100)	125 (96,15)	245 (98)
Вузли шийки матки	-	5 (3,85)	5 (2)
Інтрамуральні поодинокі (до 3) діаметром до 3 см	46 (38,3)	-	46 (38,3)
Інтрамуральні множинні діаметром до 5–7 см	-	58 (44,6)	58 (44,6)
Субсерозні	27 (22,5)	11 (8,5)	38 (15,2)
Субмукозні вузли більше 6 см	-	28 (21,5)	28 (21,5)
Вузли на ніжці	-	5 (3,8)	5 (3,8)
Інтралігаментарні	3 (2,5)	6 (4,6)	9 (3,6)
Дифузна міома матки	31 (25,8)	-	31 (25,8)
Поєднані форми	33 (27,5)	84 (64,6)	117 (46,8)

Формування дисгормональних порушень та змін в органах-мішенях відбувалось на тлі залишкових запальних процесів, репродуктивних втрат, які складались із замерлої вагітності, мимовільного викидня, трубної вагітності та штучного аборту – 42,4% (106 жінок) і яка створюють умови для розвитку гіперпластичних змін як в ендометрії, так і в міометрії.

Необхідно зазначити, що клінічними проявами міоми матки були: больовий синдром – у 34,8% жінок, що пов'язаний з менструальним циклом – у 50,8%, значні менструальні виділення – 42,4% (за рахунок жінок II групи – 57,7%), гіперполіменорея та АМК (відповідно 28,0% та 29,3%). Проте

слід відзначити, що у 21,6% пацієнток були відсутні будь-які суб'єктивні прояви.

Для даної категорії пацієнток характерно значний відсоток (60,8%) патології ендометрія, а також супутнього аденоміозу (34%) на тлі міоми матки, що погіршує та ускладнює перебіг обох захворювань. Як наслідок перенесених запальних захворювань органів малого таза, спайковий процес виявлений у 26,8% обстежених жінок, зовнішній генітальний ендометріоз – у 16,4% пацієнток. Зміни у яєчниках у поєднанні з міомою матки менш характерні для даної категорії хворих і становлять лише 12,89%.

Особенности клинического течения миомы матки у женщин репродуктивного возраста М.А. Флаксемберг

Цель исследования: определение и детальное изучение возникновения предикторов лейомиомы матки, разработка методов лечения и реабилитации репродуктивной функции в зависимости от вида и локализации узлов.

Материалы и методы. Были обследованы и пролечены 250 пациенток с миомой матки. Проведен анализ анамнестических данных, с учетом как объективных, так и субъективных, анализ анамнестических данных близких родственников (материнская и отцовская линии), сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии.

Результаты. Наиболее многочисленная группа пациенток с миомой матки, по данным исследования, в возрастных группах 26–35 лет (32%) и 36–40 лет (28,4%), которые наиболее социально и репродуктивно активны. В этой категории преобладали женщины с высшим образованием (33,6%) и социальным статусом (30,4% и 22,4%). Перенесенные воспалительные заболевания половых органов были отмечены у 48% женщин, отягощенный гинекологический анамнез (аборт, выкидыш) – у 42,4%.

Заключение. Для данной категории пациенток характерен высокий процент патологии эндометрия – 60,8%, а также сопутствующего аденомиоза – 34% и спаечного процесса органов малого таза – 26,8%.

Ключевые слова: клиническое течение, миома матки, репродуктивный возраст.

Features of the clinical course of uterine fibroids of reproductive age women M.A. Flakseberg

The objective: in this work represented part of materials of department rehabilitation of reproductive function for the examination and treatment of 250 patients with uterine fibroids in order to study and determine in detail the predictors of the disease, develop methods of treatment (conservative and surgical), as well as rehabilitation of the reproductive function, depending on the type and localization of the nodes.

Materials and methods. The analysis of the anamnestic data, taking into account both objective and subjective data, analysis of anamnestic data of close relatives (maternal and paternal lines), concomitant genital and extragenital pathology is carried out.

Results. The most numerical group of patients with uterine fibroids, according to our data, in the age groups of 26–35 years (32%) is 36–40 years (28,4%), which are the most socially and reproductively active. In this category, women with a high education of 33.6% and social status (30.4% and 22.4%) prevailed. The transferred inflammatory diseases of the genitals were noted in 48% of the examined, weighed gynecological anamnesis (abortions, miscarriages) were noted in 42.4%.

Conclusion. Also for this category of patients is characterized by a high percentage of endometrial pathology – 60.8%, as well as concomitant adenomyosis – 34% and adhesion process of pelvic organs – 26.8%.

Key words: clinical course, uterine fibroids, reproductive age.

Сведения об авторе

Флаксемберг Майя Аркадиевна – Отделение реабилитации репродуктивной функции женщин ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: maya.flaks@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Корнацька А.Г. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейомиоми матки у жінок репродуктивного віку (Огляд літератури) / Корнацька А.Г., Ракша І.І., Колесніченко І.С., Чубей Г.В. // Здоров'я жінчини. – 2015. – № 1 (97). – С. 10–12.
- Корнацька А.Г. Особливості анатомо-функціонального стану органів малого таза та генеративної функції у жінок з лейомиомою матки / Корнацька А.Г., Колесніченко І.С., Флаксемберг М.А., Ревенько О.О. // Здоров'я жінчини. – К., 2014. – № 10 (96). – С. 134–136.
- Doherty L. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management / Doherty L., Mutlu D., Sinclair D., Taylor H // *Reprod Sci.* – 2014. – V. 21. – P. 1067–1092.
- Wise L.A. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause / L.A. Wise, S.K. Laughlin-Tommaso // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2016 Mar. – Vol. 59 (1). – P. 2–24.
- Веропотвелян П.Н. Современные представления о миоме матки и ее лечении / Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Цехсмистренко И.С., Бондаренко А.А. // *Здоров'я жінчини.* – К., 2016. – № 7 (113). – С. 16–22.
- Styer A.K. The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma / A.K. Styer, B.R. Rueda // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2016 Jul. – Vol. 34. – P. 3.
- Гойда Н.Г. Основні досягнення виконання Державної програми «Р» за 2005–2015 р. / Гойда Н.Г., Моисєенко Р.О., Майструк Г.П. // *Здоров'я жінчини.* – 2016. – № 4. – С. 14–16.
- Жилка Н.Я. Інноваційні підходи до лікування лейомиоми матки / Жилка Н.Я. // *Здоров'я жінчини.* – К., 2016. – № 7 (113). – С. 104–106.
- Sangkomkamhang U.S. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids / P. Lumbiganon, M. Laopaiboon, B.W. Mol // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – V. 2. – CD008994.
- Кулаков В.И. Новые подходы к лечению миомы матки. Мнение эксперта / Кулаков В.И. // *Проблемы репродукции.* – 2014. – № 2. – С. 57–58.
- Yerushalmi G.M. Vaginal mifepristone for the treatment of symptomatic uterine leiomyomata: an open-label study / Y. Gilboa, A. Jakobson-Setton, Y. Tadir, C. Goldchmit, D. Kats, D.S. Seidman // *Fertil Steril.* – 2014. – V. 101. – P. 496–500.
- Миома матки: от дискуссий к инновациям. Практические рекомендации / В.Е. Радзинский, И.Ф. Фаткулин, А.Р. Баканова, Т.А. Добрецова. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. – 16 с.
- Лебедев В.А. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода / В.А. Лебедев, А.И. Давыдов, В.М. Пашков // *Трудный пациент.* – 2013. – № 11 (8–9). – С. 14–19.
- Звычайний М.А. Гіперпластический синдром репродуктивної системи у жінок в перименопаузі: тактика консервативної терапії та реабілітації / Звычайний М.А., Воронцова А.В., Чилова А.Л., Федотовских И.В. // *Гинекологія.* – 2014. – № 1. – С. 44–48.

Статья поступила в редакцию 03.07.2018



Флуомізин

деквалінію хлорид 10 мг

- доведена ефективність по відношенню до *Atorobium vaginae* та інших збудників бактеріального вагінозу*
- дозволений до застосування у всіх триместрах вагітності**



Флуомізин. Реєстраційне посвідчення № UA/1852/01/01 від 22.08.14. Реклама лікарського засобу, перед застосування ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

* Susceptibility testing of *Atorobium vaginae* for dequalinium chloride. Guido Lopes dos Santos Santiago et al., 2012 BMC Research Notes 2012, 5:151 <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/5/151>. ** Інструкція до лікарського засобу Флуомізин

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я

Це мій дім!



Рецидивуючий кандидоз?
Зверніть увагу на кишечник!



swiss standard

УДК 618.1(082)

Концептуальная модель необходимости преодоления климактерических расстройств (Клиническая лекция)

З.М. Дубоссарская

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

*Данная статья посвящается светлой памяти
Президента Российской ассоциации по менопаузе
профессора В.П. Сметник, членом которой автор имел
честь быть.*

Женщиной не рождаются, ею становятся.
Симона де Бовуар

В статье обсуждены проблемы и перспективы продления жизни женщины, учитывая, что менопаузальная гормональная терапия (МГТ) дает возможность улучшить ее качество жизни с осознанностью минимальных рисков при соблюдении международных и украинских рекомендаций. Создание концептуальной модели преодоления климактерических расстройств и сердечно-сосудистых событий на основании совокупности факторов риска позволит гормональной терапии улучшить качество и увеличить продолжительность жизни женщины.

Ключевые слова: качество жизни, гормональная терапия, менопауза.

Биологическое старение – это непрерывный процесс, происходящий в течение жизни, который вызывает изменения в структуре и функциях всех органов, приводя к уменьшению резервной способности большинства систем. Существует множество теорий старения, одна из них – эндокринная, доказывающая, что именно снижение уровня половых гормонов является пусковым механизмом развития старения [17].

Повышение качества жизни женщин в пери- и постменопаузе, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, метаболических нарушений и остеопороза являются актуальными проблемами современной медицины во всех странах мира, независимо от уровня экономического развития. Сегодня существует множество лекарственных и немедикаментозных средств для коррекции менопаузальных осложнений, что значительно затрудняет выбор оптимального препарата, путей введения, дозирования. Однако гормонофобия, а также укоренившееся мнение о риске развития рака эндометрия и грудных желез на фоне приема менопаузальной гормональной терапии (МГТ) значительно ограничивают назначение эстроген-гестагенных препаратов, которые, в отличие от биологически активных добавок, эффективность которых приравнивается к плацебо, могут значительно повысить качество и продолжительность жизни женщин в период климактерия. Как часто отмечала в своих выступлениях проф. В.П. Сметник, «половые гормоны – это не только внешность, это возможность быть активной и получать удовольствие от жизни. Женщин, принимающих МГТ, отличает от сверстниц счастливый блеск глаз, радость жизни, аура счастья» [15].

Глобальность данной проблемы, по прогнозам ООН, свидетельствует, что в 2025 году доля пожилых людей составит 26,3%, а к 2050 году – 38%, доля людей старческого возраста

составит к 2025 году 16% против 19,7% – в 2050 году. Облик старости имеет «женское лицо»: в 2000 году доля женщин старше 60 лет составила 24,6%, старше 80 лет – 3,2% от всего населения, а мужчин старше 60 лет – 15,9%, старше 80 лет – 1,1% [16, 21].

Считаем целесообразным рассмотреть возрастные изменения как предпосылку патофизиологической стратегии необходимости применения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) по Г.М. Бутенко (2002).

I. Возраст-ассоциированная полиморбидность:

- болезни сердца, головного мозга (инфаркт миокарда, инсульт);
- злокачественные новообразования;
- заболевания опорно-двигательного аппарата (остеопороз, остеоартроз);
- заболевания центральной нервной системы (паркинсонизм, болезнь Альцгеймера);
- сахарный диабет 2-го типа;
- инфекции с хроническим течением;
- дегенеративные заболевания внутренних органов.

II. Изменения в нейроэндокринной системе проявляются в нарушении ритма, длительности и уровня выделения стероидных гормонов, их связывания и переноса транспортными системами крови, взаимодействия с рецепторами и пострецепторными системами. При этом нарушается выделение ризилинг-гормонов нейросекреторными ядрами гипоталамуса, которые действуют через тропные гормоны гипофиза на железы-мишени, выделяющие периферические гормоны.

III. Нарушается выработка вторичных посредников в печени – инсулиноподобных факторов роста I и II (ИПФР I, II), в клетках иммунной системы – цитокинов, при одновременном снижении уровня эстрадиола и усилении спонтанной фоновой и индуцированной продукции противовоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) клетками фагоцитарного ряда.

Увеличивается продукция цитокинов, что обуславливает особую склонность к возникновению в стареющем организме вялотекущих хронических воспалительных заболеваний, имеющих неожиданные последствия в форме поражения сосудов, клеток головного мозга, нарушения ремоделирования кости, развития воспалительных заболеваний суставов. Происходят изменения функции шишковидной железы (эпифиза) – атрофия, кальциноз, искажение периодичности выделения мелатонина, что сопровождается десинхронизацией работы многих органов и систем организма в течение суток (циркадные ритмы), а также при смене сезонов года (цирканнуальные ритмы). Возникает мононуклеарная инфильтрация островков поджелудочной железы, коры надпочечников, яичников, что может быть свидетельством инволютивных изменений иммунной системы. Это сопровождается возрастным уменьшением гормональной активности вилочковой железы, снижением уровня цитокина IL-7, ключевого для размножения и дифференцировки тимоцитов. При этом наблюдается уменьшение количества половых гормонов, гормонов цитовидной железы, что сопровождается не только повышением уровня АКТГ, ФСГ,

ЛГ, глюкокортикоидов, но и нарушением последовательности и периодичности выброса соматотропного гормона, ризилинг-гормонов гипоталамуса [1, 4, 15].

Имеется связь иммунитета с заболеваемостью и смертностью – установлено прогностическое значение снижения анамнестического ответа на широко распространенные микробные антигены в форме реакции на кожные пробы или реакции лимфоцитов *in vitro*, повышение уровня аутоантител к ряду органных антигенов, циркулирующих веществ и гормонов – пролактину, инсулину.

Неблагоприятным прогнозом считается изменение иммунного гомеостаза: снижение в крови CD4+ Т-клеток, CD19+ В-клеток, увеличение числа CD8+ Т-клеток при сниженной реакции на митогены и росте уровня циркулирующих иммунных комплексов.

Приведенное выше объясняет тот факт, что возрастные изменения не только приводят к возникновению патологии, ухудшению качества жизни, но и требуют применения «золотого стандарта» лечения – ЗГТ, ибо: пожилые люди в 4–5 раз чаще болеют туберкулезом, в 6–7 раз чаще умирают от пневмонии, 90% умерших от гриппа – люди старше 65 лет, каждое второе заболевание раком развивается после 60 лет [1, 12].

Большой научный интерес представляют новые патогенетические концепции атеросклероза (по материалам зарубежных авторов и Института геронтологии НАМН Украины): атеросклероз приравнивается к хроническому воспалению и процессу «заживления ран». При первоначальном импульсе к повреждению сосудов, затем инфекции (вирусной – герпес, CMV, вирус Эпштейна–Барр; бактериальной – хламидии, *Helicobacter pilory*) возникает иммунная реакция на белки теплового шока бактерий, перекрестная реакция с собственными белками, травма, окисленные липопротеины низкой плотности и антитела к ним, усиление продукции циркулирующих иммунных комплексов, что приводит к атеросклеротическим изменениям сосудов и тканей [1].

Кульминацией серии молекулярных и клеточных патологических явлений, при которых происходят повреждения эндотелия, проникновение и активация макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, является пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, снижение продукции монооксида азота (NO), что приводит к эндотелиальной дисфункции. При этом происходит:

- увеличение экспрессии молекул адгезии,
- фенотипические изменения (с антитромбозного на про-тромбозный тип),
- освобождение фактора Виллебранда,
- усиление продукции провоспалительных цитокинов, факторов роста, индуцибельной NO-синтетазы,
- активация экспрессии молекул главного комплекса тканевой гистосовместимости.

Это влечет за собой прилипание и активацию тромбоцитов, макрофагов и лимфоцитов. Взаимодействие этих клеток, а также эндотелия и Т-лимфоцитов приводит к массивному пролиферативному ответу фибробластов, которые вместе с гладкомышечными клетками вырабатывают большое количество соединительной ткани, образуя фиброзную бляшку [11].

В последнее время открыт еще один важный компонент атеросклероза: CD-40 – рецептор на макрофагах, В-клетках, эндотелиоцитах и его лиганд (CD-40L) – на Т-лимфоцитах, эозинофилах, базофильных гранулоцитах и тромбоцитах. С повышенной противовоспалительной реакцией организма при старении связывают старческий амилоидоз, болезнь Альцгеймера, паркинсонизм, остеопороз, остеоартроз и др. [1, 20].

Особое место в процессе старения должно быть уделено ССЗ у женщин. Ишемическую болезнь сердца (ИБС), тромбоэмболию глубоких вен и инсульт называют «тихой эпидемией». Хотя ИБС считалась «мужской» болезнью, она является наиболее широко распространенной причиной

заболеваемости и смертности как среди мужчин, так и женщин. В молодом возрасте мужчины имеют наиболее высокий риск развития ИБС, однако с увеличением возраста этот показатель у женщин приближается к таковому у мужчин. Так, если в возрасте от 45 до 64 лет частота заболевания у женщин по отношению к мужчинам составляет 1:7, то после 65 лет – только 1:3. У значительного числа женщин выявляют атеросклеротические изменения сосудов при отсутствии клинических проявлений ИБС [3, 7].

Смертность растет с увеличением возраста как среди мужчин, так и среди женщин. Однако если соотношение этого показателя мужчины/женщины в возрасте 35–44 года составляет 5:1, то в возрасте старше 75 лет – только 1,5:1. Одна из четырех женщин в возрасте 60 лет и старше предположительно умрет от ИБС. Каждая 50-летняя женщина имеет 46% риск развития ИБС и 36% риск смерти от него. Несмотря на то что частота ИБС у женщин увеличивается с наступлением менопаузы, эти изменения происходят не резко, а постепенно. Смертность от ИБС и онкологических заболеваний у молодых женщин примерно равна, однако после 65 лет смертность от ИБС начинает превалировать. Хотя сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной заболеваемости и смертности, наибольшую тревогу у женщин вызывают онкологические заболевания, даже у лиц с высшим образованием, которые более информированы в этих вопросах [6, 17].

Клинические проявления ИБС у женщин отличны от таковых у мужчин. Несомненно, что для женщин более характерна нестабильная стенокардия, в то время как у мужчин чаще отмечаются ее острые приступы. Женщины более тяжело выздоравливают после инфаркта, во-первых, потому что нередко получают медицинскую помощь с запозданием, во-вторых, процессы тромбозиса у них менее выражены и развиваются медленнее. Кроме того, женщины, как правило, имеют больше факторов риска и более высокую частоту осложнений, по-видимому, в связи с отличием патофизиологических механизмов течения заболевания. Развитие атеросклероза у женщин начинается позже по сравнению с мужчинами, и нормальная продукция яичниковых гормонов противодействует этим изменениям, в то время как дефицит эстрогенов способствует атеросклеротическим превращениям и развитию ИБС [8, 19].

Несмотря на некоторые наметившиеся в последние десятилетия тенденции, остаются четкие различия в уровне смертности от ССЗ. Уровень смертности от ССЗ и заболеваний сосудов мозга существенно отличается в различных странах мира. Так, наиболее высокий уровень смертности от ИБС зарегистрирован в США (166 на 100 000 женщин) и в Канаде (133 на 100 000 женщин), а также в северных европейских странах. Страны Центральной и Восточной Европы по этому показателю занимают промежуточное место. В связи с тем, что риск развития этих заболеваний отличается в разных странах и частях мира у различных этнических групп населения в связи с особенностями их питания и стиля жизни, это необходимо учитывать при обсуждении преимуществ и риска использования МГТ и ЗГТ и при хирургической менопаузе [7, 18].

Многие факторы риска развития ССЗ являются общими для мужчин и женщин, а именно:

- наследственность,
- диета,
- ожирение,
- курение,
- нарушения липидного профиля,
- высокие уровни гомоцистеина и фибриногена,
- низкая физическая активность,
- сахарный диабет,
- гипертензия.

Однако у женщин имеется уникальный фактор риска – менопауза. Женщины имеют более высокий относительный риск развития этих заболеваний, если у них диагностированы сахарный диабет, повышенный уровень триглицеридов, низкие уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) или они являются курильщиками. Частота ИБС выше в странах, где население традиционно потребляет пищу с высоким содержанием насыщенных жирных кислот и холестерина. Для лиц с высоким уровнем холестерина характерно раннее начало ИБС, а снижение уровня холестерина уменьшает риск развития этого заболевания. Что касается женщин, то для них более важными, чем уровень ЛПНП, факторами риска ИБС являются снижение уровня ЛПВП и повышение концентрации триглицеридов.

До сих пор не установлено, какой фактор риска для женщин важнее – уровень ЛПВП или триглицеридов. Тем не менее уменьшение риска развития ИБС при использовании статинов говорит о том, что снижение уровня ЛПНП оказывает благоприятное воздействие и у женщин. В исследованиях последних лет установлено, что изменение стиля жизни, сбалансированная диета, уменьшение массы тела, прекращение курения и физические нагрузки могут снизить риск и частоту возникновения ИБС. Кроме того, при наличии ССЗ женщинам показано назначение ацетилсалициловой кислоты, β-блокаторов и средств, снижающих уровень холестерина (статинов). Предположительно, именно благодаря защитному действию эстрогенов ССЗ у женщин начинают развиваться на 10 лет позднее.

Наиболее ранними проявлениями климактерического синдрома (КС) являются вегетативные нарушения, которые диагностируют почти у 90% женщин с данной патологией. На тяжесть КС влияют наличие и характер сопутствующей экстрагенитальной патологии. Распространенность сосудистых заболеваний головного мозга у женщин в климактерический период составляет 43%. У женщин с тяжелым течением КС наблюдается более раннее формирование тяжелых форм цереброваскулярной патологии, эффективным способом коррекции ее служит назначение МГТ [9]. Однако применение гормональных препаратов противопоказано женщинам с ишемией головного мозга, так как при этом увеличивается риск развития ишемического инсульта [12].

В последние годы проводится глубокий анализ клинических исследований и международных рекомендаций [17, 18]. Это дало основание для создания группой ведущих эндокринологов-гинекологов – зарубежных (Тоби де Вильберс) и украинских (Т.Ф. Татарчук и соавторы) – Национального консенсуса по ведению пациенток в период климактерия (2016), в котором на основании принципов доказательной медицины были обновлены международные руководства по менеджменту менопаузы и МГТ [14].

Особое внимание привлекает состояние данной проблемы в Украине, где удельный вес женщин, применяющих МГТ, в различных регионах составляет 2–3% от тех, кто в ней нуждается, хотя перепись населения и демографические исследования позволяют уточнить истинные цифры.

С каждым годом увеличивается количество женщин, вступающих в период менопаузы с уже существующими эндокринологическими заболеваниями, из которых наиболее распространенными являются ожирение, сахарный диабет и патология щитовидной железы. Современный опыт полувекowego применения МГТ позволил сформулировать основные ее принципы:

- своевременный старт в период перименопаузы с учетом «терапевтического окна»;
- не более 10 лет применения в период постменопаузы;

- применение препаратов в минимально эффективной дозе, с учетом нарушений системы репродукции в анамнезе, наличия экстрагенитальной патологии и превентивной коррекции возможных нарушений;
- использование половых стероидов, аналогичных натуральным [2, 10].

В постменопаузе отмечается наиболее повышенная частота урогенитальных нарушений и остеопороза, положительно коррелирующая с возрастом [15]. Однако в последних исследованиях установлено, что урогенитальная атрофия отмечается уже в перименопаузе, на что необходимо обращать внимание практикующим врачам.

Существующие противопоказания к МГТ:

- онкологические заболевания генитального и экстрагенитального тракта,
- острый тромбоз глубоких вен,
- острая тромбоэмболия (в том числе в анамнезе),
- антифосфолипидный синдром,
- декомпенсированная экстрагенитальная патология [7,13].

Большое внимание должно быть уделено не только обоснованию показаний к проведению МГТ, но и к исходному состоянию здоровья женщины и оценке факторов риска сопутствующих экстрагенитальных заболеваний. В связи с этим перед началом МГТ каждая пациентка должна быть отнесена к одной из следующих категорий, которые были четко очерчены в работах Я.З. Зайдиной (2007):

- здоровая женщина;
- здоровая женщина с факторами риска развития ССЗ и остеопороза;
- здоровая женщина с латентными проявлениями этих заболеваний;
- пациентка, у которой уже диагностированы соматические заболевания [2].

В литературе обсуждены целесообразность и особенности применения статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, об их влиянии на организм женщины в целом и на фоне МГТ. В этом плане обсуждается «Йентл-синдром» (Yentl Syndrome), суть которого состоит в том, что это социальное явление связано с тем, что врачи общей практики, кардиологи менее склонны назначать женщинам статины, ацетилсалициловую кислоту, ингибиторы АПФ и проводить инвазивные процедуры. Термин был введен доктором Б. Хили в 2001 году. Он связан с названием пьесы, в которой женщине пришлось переодеться в мужчину, чтобы получить доступ к различным социальным достижениям. Использование стандартизированных рекомендаций из зарубежных гайдлайнов при назначении терапии (МГТ, ЗГТ, статинов) позволит врачам «излечиться» от этого синдрома [5].

К качественным препаратам следует отнести все формы препарата Фемостон® (17-β-эстрадиол и дидрогестерон). Я говорю «все», потому что один состав компонентов представлен четырьмя вариантами их комбинаций и доз. Считаю, что это очень разумно, больше ни один производитель не придумал такую «линейку» [2, 11, 14].

Совершенствование препарата Фемостон® шло по пути снижения дозы эстрогенного компонента при циклическом режиме приема (2/10, 1/10) и минимизации доз обоих компонентов (17-β-эстрадиола и дидрогестерона) в соответствии с современными принципами ЗГТ.

Низкодозированный препарат Фемостон® 1/10 содержит 1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, предназначен для циклической терапии в период менопаузального перехода.

Более молодым женщинам, а также – при тяжелой степени КС, скорее, показан Фемостон® 2/10, содержащий 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона. В период постменопаузы назначают непрерывную комбинированную терапию препара-

ратом Фемостон® 1/5 конти или 0,5/2,5 конти мини. Значимой особенностью препарата Фемостон® является нейтральность входящего в него дигидрогестерона в отношении метаболических процессов, протекающих в организме. Это очень важный момент, поскольку метаболические нарушения и связанное с ним увеличение массы тела – одно из последствий дефицита эстрогенов.

Доказано, что низкодозированная эстрогензаместительная терапия (эстрогена 1 мг/сут) при наличии метаболически нейтрального прогестагена (Фемостон® 1/5, Фемостон® 1/10) может применяться длительное время, она снижает риск переломов так же эффективно, как и ЗГТ в стандартных дозах (2 мг/сут эстрадиола), что определяет преимущество применения данного препарата.

Концептуальна модель необхідності подолання клімактеричних розладів. (Клінічна лекція) З.М. Дубоссарська

У даній статті обговорені проблеми і перспективи подовження життя жінки, урахувавши, що менопаузальна гормональна терапія (МГТ) дає можливість поліпшити якість життя з усвідомленістю мінімальних ризиків у разі дотримання міжнародних і українських рекомендацій. Створення концептуальної моделі подолання клімактеричних розладів і серцево-судинних подій на підставі сукупності чинників ризику дозволить гормональній терапії поліпшити якість та збільшити тривалість життя жінки.

Ключові слова: якість життя, гормональна терапія, менопауза.

ВЫВОДЫ

МГТ при возрастной перименопаузе и постменопаузе должна быть прерогативой переходного, а не старческого периода жизни женщины, являясь проблемой мультидисциплинарного характера, так как дальнейшее развитие МГТ или ЗГТ требует использования кроме медицинских и философских подходов, при этом применение Фемостона является предпочтительным.

Физиология человека – генетический процесс, сумма биологических констант, и, учитывая векторы социальных сдвигов в обществе, следует принимать во внимание прошлое социума с его плюсами, переживать и активизировать настоящее и верить в возможность улучшения условий для нормального (физиологического) старения в будущем.

Conceptual model of necessity of climacteric disorders of overcoming (Clinical lecture) Z. Dubossarsky

Problems and prospects of extension of life of woman are discussed in the given article, taking into account that MHT gives an opportunity of improvement of quality of life with realized of minimum risks at the observance of international and Ukrainian recommendations. Creation of conceptual model of overcoming of climacteric disorders and cardiovascular events on the basis of totality of risk factors will allow to the hormone therapy to improve indexes and life-span of woman.

Key words: quality of life, stopping HRT, menopause.

Сведения об авторе

Дубоссарская Зинаида Михайловна – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9. E-mail: dmpb2_glv@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бутенко Г.М. Возрастные изменения как предпосылка к возникновению патологии // Здоровье женщины. – 2002. – № 5. – С. 10–13.
2. Гасанова С.Х. Эффективность низкодозированной непрерывной гормонотерапии у женщин в постменопаузальном возрасте /С.Х. Гасанова, Я.З. Зайдиева, А.И. Гус // Акуш. и гин. – 2007. – № 4. – С. 59–61.
3. Геворкян М.А. Опыт применения гормонотерапии при климактерических расстройствах // Фарматека. – 2006. – № 2 (117).
4. Дубоссарська Ю.О. Патолофізіологія клімактерію і менопаузи у жінок з порушеннями системи репродукції в анамнезі, стратегія замісної гормональної терапії: Дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2006. – 372 с.
5. Исаева А.С. Статины и здоровье женщины: влияние на сердечно-сосудистую и репродуктивную системы / А.С. Исаева, В.И. Волков // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2017. – № 7–8 [112–113]. – С. 53–57.

Статья поступила в редакцию 23.07.2018

6. Калашникова М.Ф. Использование свойств гестагенного компонента заместительной гормональной терапии у больных с эндокринопатиями /М.Ф. Калашникова, Ю.Б. Кахтуря, Г.А. Мельниченко, Ю.П. Сыч // Русский мед. журнал. – 2000. – Т. 8, № 11. – С. 16–19.
7. Качество жизни и роль гормональной терапии в период менопаузы / А. Pines, D.W. Sturdee, A.H. Machelnan // Здоровье женщины. – 2014. – № 2 (88). – С. 32–34.
8. К решению проблемы менопаузальной гормональной терапии //Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 4 (24). – С. 92–93.
9. Любарова И.Б. Особенности клинического течения климактерического синдрома и способ коррекции вегетативных проявлений у женщин с хронической ишемией головного мозга / И.Б. Любарова, О.А. Тихоновская, В.М. Алифирова // Росс. Вестник акуш.-гинек. – 2008. – Т. 8, № 3. – С. 81–84.
10. Применение Фемостона при климактерических расстройствах и со-

- путствующих заболеваниях // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 3 (1). – С. 56–58.
11. Репина М.А. Не надо бояться новых методов, надо ими владеть // Рer Speculum. – 2012. – № 1. – С. 4–7.
12. Руководство по климактерию / Под. ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова // МИА. – М., 2001. – С. 685.
13. Руководство по гормональной терапии у женщин в период менопаузы. Исполнительный комитет Международного общества по менопаузе // Climacteric. – 2004. – № 7. – С. 8–11.
14. Национальный консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії. – Тобі де Вільєрс, Т.Ф. Татарчук. Ю.О. Дубоссарська та ін. // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 1 (27). – С. 1–15.
15. Сметник В.П. Режимы эстрогенотерапии в климактерии // Акуш. и гинек. – 2013. – № 2. – С. 25–30.
16. Теория и практика эндокринной гинекологии / Под ред. проф. З.М.Дубоссарской. – «Лира». – 2010. – С. 398–418.

17. Шурпяк С.А. Эффективность и безопасность МГТ в зависимости от типа, пути введения эстрогенов и вида прогестерона. Анализ данных клинических исследований и международных рекомендаций // Репродуктивна ендокринологія. – 2017. – № 6 (38). – С. 72–78.
18. Эволюция здоровья от рождения до старости // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 5 (22). – С. 54–59.
19. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: An Endocrine Society scientific statement// J Clin Endocrinol Metab. 2010;9(Suppl 1): S1-66.
20. Sturdee DW, Pines A, on behalf of the IMS Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // Climacteric. 2011;14:302–20.
21. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. Menopause. 2010; 17: 242–55.

Плацентарний синдром як імовірний фактор ризику розвитку прееклампсії (Огляд літератури)

В.В. Артьоменко, Л.І. Берлінська

Одеський національний медичний університет

В огляді сучасних досліджень узагальнені дані останніх років, у яких висвітлені питання, що пов'язані з вивченням патогенезу розвитку прееклампсії на підставі теорії порушення плацентації. Розглянуто модель плацентарної прееклампсії та факторів, які змінюються ще до розвитку її клінічних проявів. Приділена увага аналізу можливого поєднання плацентарних факторів, які мають важливе значення у запобіганні хвороби, з погляду прогностичної цінності. **Ключові слова:** прееклампсія, плацентарна дисфункція, біохімічні маркери, плацентарна маса.

Прееклампсія (ПЕ) залишається актуальною проблемою сучасного акушерства в усьому світі, яка належить до найбільш складних та найважливіших питань наукового і практичного акушерства.

Для пояснення походження цієї патології було проведено та опубліковано велику кількість досліджень науковцями всього світу, які запропонували різноманітні теорії, але жодна з них так і не стала загальнознаною. Протягом останніх кількох років основна увага приділяється теорії порушення плацентації.

Плацентарна дисфункція – клінічний синдром, зумовлений морфофункціональними змінами у плаценті і порушенням її компенсаторно-приспосувальних можливостей. Практично всі ускладнення гестації супроводжуються розвитком і наростанням дисфункції плаценти. Так, при гестозах частота розвитку цієї патології становить 32% [1]. ПЕ посідає друге місце у розвитку плацентарного синдрому (HR 1,42; 95% ДІ: 1,14–1,76) після ризику розвитку серцево-судинної недостатності (HR, 1,43; 95% ДІ: 1,20–1,70) [2]. Плацентарна дисфункція зумовлює плацентарний стрес, що призводить до появи ознак і симптомів ПЕ [3].

Припускають, що ПЕ виникає внаслідок аномального розвитку судин плаценти, за якого відбувається порушення їхнього росту, диференціювання і функціонування. Це, у свою чергу, пов'язано з неадекватною продукцією судинно-ендотеліального фактора росту, а також порушенням згортального потенціалу крові: розвитком хронічного варіанта ДВС-синдрому. На сьогодні встановлено, що система плацентарних чинників зростання регулює ріст і функцію судин плаценти. Однією з основних причин, що призводять до розвитку гіпертензивних порушень у міру прогресування вагітності, є порушення процесів клітинної регуляції, зумовлене зміною продукції і функціонування чинників зростання, що забезпечують розвиток плаценти і формування її судинної системи. З одного боку, вони є стимуляторами ангіогенезу (судинно-ендотеліальний фактор росту, фактор росту плаценти), з іншого – за допомогою автокринного механізму регулюють метаболічну активність трофобласта [4, 5].

Професором Крістофером Редменом було представлено чотириетапну модель плацентарної ПЕ, у якій перший, «нульовий», крок є попередньо концептуальним і включає в себе короткий проміжок між першим статевим актом з батьком дитини і зачаттям. Це, як вважається, призводить до збільшення ризику неспроможності материнської толерантності

до батьківських антигенів у спермі [6]. Перший етап, після зачаття, передбачає погану материнську імунорегуляцію до фетобатьківських антигенів на трофобластах, що призводить до аномального зростання трофобластів та порушення їхньої диференціації [7, 8]. Зміни циркулюючих похідних факторів трофобласта, пов'язаних з ПЕ, можна виявити до завершення плацентації, вже на 11–13-у тижні вагітності.

Другий етап – дефективна плацентація – розвивається між 8-м і 18-м тижнем вагітності. У нормальній плаценті клітини цитотрофобластів перетинають плацентарно-материнські перемички і проникають у материнську дегідуальну оболонку і суміжні спіральні артерії. Вони заміщають ендотеліальні спіральних артерій, що призводить до втрати гладком'язової тканини, артерії розширюються і не реагують на вазоконстриктори. При плацентарній ПЕ проникнення трофобластів обмежується периферійними сегментами спіральних артерій, що призводить до збереження вазоактивної гладком'язової тканини та розвитку дисфункціонального кровотоку. Передбачається, що послідовна періодична гіпоксія/реоксигенація та наступний окиснювальний стрес шкідливо впливають на плаценту. Вважається, що швидка перфузія через вузькі та нерозширені спіральні артерії індукує пошкодження міжворсинчастого простору [9].

Третій етап плацентарної ПЕ – клінічний синдром – виникає у разі плацентарного стресу у зв'язку з дисфункціональною перфузією міжворсинчастого простору і подальших окисних та гемодинамічних порушень. Завдяки цьому відбувається вивільнення численних трофобластичних факторів плаценти [10], що спричинюють розвиток материнської запальної відповіді, яка спостерігається при ПЕ [11]. Вважається, що ця запальна реакція призводить до розвитку клінічного синдрому [12].

До плацентарних факторів, які змінюються ще до розвитку клінічних проявів ПЕ, належать:

- судинно-ендотеліальний фактор росту (VEGF),
- фактор росту плаценти (PlGF),
- антиангіогенні фактори, представлені розчинним рецептором FMS-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1) і ендогліном (sEng) [13–16].

У дослідженнях Adu-Bonsaffoh та співавторів було відзначено помітне зниження рівня VEGF у сироватці крові при ПЕ порівняно з фізіологічним перебігом вагітності. Це свідчить про виражену дисфункцію судинних ендотеліальних клітин, що призводить до генералізованої вазоконстрикції, гіпертонії та протеїнурії. Ці дослідження узгоджуються з іншими попередніми повідомленнями, які продемонстрували суттєве зниження рівня VEGF у сироватці крові жінок з ПЕ. Значне зниження рівня VEGF у сироватці крові, виявлене у зв'язку з ПЕ, може бути пов'язане з рівнем sFlt-1 [17]. Розчинна sFlt-1 зазвичай зв'язується з кількома проангіогенними білками, такими, як VEGF та PlGF, запобігаючи їхньому зв'язку з відповідними рецепторами ендотеліальних клітин. Розчинна sFlt-1 діє як сильний антагоніст шляхом зв'язування з VEGF та пригнічує його біологічну активність [18]. Як відомо, sFlt-1 є ендогенним антиангіогенним білком, який виробляється

у плаценті і нейтралізує проангіогенні білки VEGF і PlGF. Підвищення рівня сироваткової sFlt-1 (з одночасним зниженням рівня вільних фракцій VEGF і PlGF) виявлено при ПЕ і передре її розвитку. Ці зміни починаються за 5 тиж до маніфестації симптомів захворювання, спостерігається вміст sFlt-1 у 4 рази вищий, ніж при нормальній вагітності. Зворотні тенденції фіксують за рівнем сироваткової концентрації PlGF, що знижується у пацієнток з наступним розвитком ПЕ порівняно з контролем вже з 13–16-го тижня вагітності [19].

У дослідженні D. Raoumoud та співавторів підтверджений той факт, що ранній початок захворювання є більш загрозливим, позаяк призводить до більш вираженої дисфункції ендотелію. Під час тяжкої ПЕ плацентарні клітини виділяють велику кількість sFlt-1, який взаємодіє і нейтралізує ефекти VEGF та PlGF [20]. Чим вище рівень sFlt-1 у сироватці крові, тим нижче рівень VEGF і, як наслідок, більш виражена ендотеліальна дисфункція [21], що призводить до більш вираженого клінічного прояву. Це може бути пов'язано зі зменшенням маси внутрішньоутробно, що зазвичай ускладнює ПЕ. Зниження у сироватці крові рівня вільного VEGF було помітно більшим у разі раннього розвитку ПЕ разом із дуже низькою масою тіла при народженні порівняно з її маніфестацією на пізніх термінах [17]. Аналіз даних проспективного когортного багатодітного дослідження вагітностей (n=772) засвідчив, що при одноплідній вагітності концентрація циркулюючих sFlt-1 і PlGF нижче, ніж при багатоплідній вагітності [22]. Е.А. Девятова вважає, що порушення балансу цих факторів відіграє важливу роль у патогенезі ПЕ. Чим раніше розвивається ПЕ, тим більшою мірою змінені концентрації біомаркерів. Той факт, що їхній вміст більшою мірою порушується при багатоплідній вагітності, може пояснювати, чому при багатоплідній вагітності набагато вище ймовірність розвитку ПЕ, яка у цьому випадку зазвичай виникає раніше, ніж при одноплідній вагітності [23].

Фактор росту плаценти (PlGF) – глікопротеїн з молекулярною масою 30–46 kDa, що належить до сімейства судинно-ендотеліальних факторів росту – VEGF. PlGF збільшує тривалість життя, зростання і міграцію ендотеліальних клітин, бере активну участь у процесах неоангіогенезу. Під час вагітності PlGF забезпечує проліферацію позаворсинчастого трофобласта, посилює VEGF-індукований ангіогенез і проникність судин. При фізіологічному перебігу вагітності концентрація PlGF протягом I і II триместрів підвищується, а потім знижується. У жінок, у яких вагітність ускладнюється розвитком ПЕ у другій половині гестації, рівень PlGF у сироватці крові значно знижено у терміні 10–13 тиж, що сприяє прогнозуванню, ранній діагностиці і профілактиці цього ускладнення вагітності. Перевага PlGF у тому, що, по-перше, концентрація цього фактора росту відображає процеси плацентарної, ангіогенезу, інвазії цитотрофобласта у материнські спіральні артерії (достовірне зниження вмісту PlGF у сироватці крові свідчить про прогресування плацентарної гіпоксії, ендотеліальної дисфункції); по-друге, вміст його завжди може бути вимірний у ранні терміни гестації [24].

ПЕ та синдром затримки розвитку плода щільно пов'язані з патогенними чинниками плацентарної недостатності [25, 26]. Під час вагітності, ускладненої затримкою росту плода, на відміну від випадків вагітності, ускладненої ПЕ, рівень PlGF у матері знижувався, але підвищення рівня sFlt-1 не відзначено. Це підтверджує гіпотезу про те, що зниження вмісту PlGF у разі затримки розвитку плода не пов'язане з надмірною кількістю sFlt-1 [27]. З огляду на те, що рівень PlGF асоціюється з розмірами плаценти, його зниження може відображати плацентарну недостатність, яка призводить до формування затримки розвитку плода.

Є дані про те, що концентрація ендотелію у плазмі крові матері (гомодимерний трансмембранний глікопротеїн і його

розчинна циркулююча форма у крові (sEng) – антиангіогенний фактор, який бере участь у патогенезі ПЕ) підвищується у разі розвитку ПЕ. Також є деякі доказові дані, що це підвищення передре клінічному початку захворювання і може спостерігатися, починаючи з I триместра вагітності. Дослідження *in vitro* встановили, що у пацієнток з ПЕ спостерігається підвищення експресії sEng у плацентарній тканині [23]. J. Lai та співавтори дослідили потенційну цінність концентрації sEng під час вагітності для прогнозування ПЕ. Рівень sEng вимірювали на 11–13-у та 30–33-у тижнях вагітності. За результатами дослідження було виявлено значне підвищення рівня sEng у групі ПЕ (1,39; ДІ: 0,94–2,18), ніж у контрольній групі (0,95; ДІ: 0,77–1,19), але суттєвої різниці між групами при терміні вагітності 11–13 тиж не було виявлено. Під час скринінгу за допомогою комбінації sEng у III триместрі та характеристик матері показники виявлення середньої і пізньої ПЕ становили відповідно 64,3 і 50,0% за частоти хибнопозитивного результату 10%. Автори вважають, що скринінг за материнськими характеристиками і рівнем sEng на 30–33-у тижні гестації може виявити більше вагітних, у яких згодом розвинеться ПЕ [27].

Також сьогодні важливе прогностичне значення як діагностичному маркеру ПЕ приділяють ембріонспецифічному білку PAPP-A (протеїн А, асоційований з вагітністю). У попередніх дослідженнях встановлено, що низька концентрація PAPP-A у сироватці крові на 11–13-у тижні вагітності пов'язана з подальшим розвитком ПЕ, синдромом затримки розвитку плода та спонтанними передчасними пологамі [28, 29]. На відміну від результатів цих досліджень, L.C. Roop та співавтори представили дані, за якими не було виявлено підвищення частоти розвитку ПЕ у разі зниження концентрації PAPP-A [30]. Чутливість показників тільки знижених концентрацій PAPP-A для діагностики ПЕ залишається на низькому рівні та коливається у великому діапазоні (від 6,5% до 23,1%). Деякі автори вважають, що найбільше значення має поєднання PAPP-A зі зміненими показниками доплерометрії у маткових артеріях у терміні 11–14 тиж, які підвищують діагностичну можливість прогнозування розвитку ПЕ у 3–4 рази [31, 32]. При аномальній плацентарній концентрації PAPP-A (11–13,6 тиж) – ПЗ 53,5–65% [36]; sEng (11–13,6 тиж) – ПЗ 30% [37]; PP13 (11–13,6 тиж) – ПЗ 37,5–43%, у поєднанні з доплерометрією – ПЗ 66,7–77,1% [38, 39]; PAPP-A (11–13,6 тиж) – ПЗ 9,6–20,1%, у поєднанні з доплерометрією – ПЗ 25–64,4% [40, 41].

У результаті аналізу досліджень біохімічних маркерів можна виділити прогностичну значущість (ПЗ) предикторів розвитку ПЕ: sFlt-1/PlGF у II триместрі (22–24 тиж) – ПЗ 82–88,5% [34, 35]; PlGF (11–13,6 тиж) – ПЗ 53,5–65% [36]; sEng (11–13,6 тиж) – ПЗ 30% [37]; PP13 (11–13,6 тиж) – ПЗ 37,5–43%, у поєднанні з доплерометрією – ПЗ 66,7–77,1% [38, 39]; PAPP-A (11–13,6 тиж) – ПЗ 9,6–20,1%, у поєднанні з доплерометрією – ПЗ 25–64,4% [40, 41].

Також проведені дослідження, які ілюструють екзосомальні мкРНК, що орієнтовані на ендотеліальні клітини та, зокрема, на ангіогенез. У дослідженнях Y. Zhang та співавторів, S.Y. Choi та співавторів і D.B. Chen та W. Wang у плацентарних зразках від пацієнтів з ПЕ, порівняно з нормотензивною контрольною групою, було виявлено значну кількість диференційованих генів, у тому числі мкРНК, які явно відіграють значну роль у регуляції розвитку плаценти та її функцій [42–44]. Fanzhen Hong та співавтори провели дослідження, у яких виявили, що експресія miR-126 була знижена і рівні мкРНК VEGF та білка були значно нижче у плаценті пацієнток з ПЕ порівняно з плацентою при нормотензивній вагітності. Позитивна кореляція була виявлена між рівнями VEGF мкРНК та miR-126. Крім того, гіперекспресія miR-126 суттєво підвищує експресію VEGF у клітинах BeWo, тоді як порушення регуляції miR-126 знижують експресію VEGF. Також в

інших дослідженнях щодо послабленої експресії miR-126 у преекламтичній плаценті спостерігалася кореляція рівнів miR-126 з плацентарним вираженням VEGF [45]. Yang та співавтори [46] повідомили про підвищення рівня miR-126 (miR-126* серед інших 20 miRNAs) у плазмі та плаценті, тоді як Yap та співавтори [47] повідомили про зменшення експресії miR-126 у пупкових ендотеліальних клітинах-попередниках та плацентах від преекламтичної вагітності. Це дослідження показало, що miR-126 знижує регуляцію експресії антиангіогенного гена PI3K-Akt, який бере участь у негативній регуляції сигнальних шляхів PI3K-Akt. Крім того, miR-126 продемонстрував проваскулогенну здатність, підвищуючи проліферацію, міграцію та ангіогенну здатність пупкових ендотеліальних клітин-попередників. Підвищена ангіогенна здатність була підтверджена у вагітних самок щурів, у яких miR-126 підвищував проростання судин, а також збільшував масу плаценти та плода [47]. Ці дані свідчать, що зменшення рівня miR-126 при ПЕ може погіршити розвиток судин у плацентарних системах, та демонструють те, що мікроРНК-126 може бути залучений до патогенезу ПЕ і може бути потенційним біомаркером цього захворювання.

Слід зазначити, що у дослідженнях, присвячених ролі мкРНК у розвитку ПЕ та як одного з важливих предикторів її розвитку, приділяють значну увагу маркеру гіпоксії miR-210 [48]. При цьому необхідно враховувати, що підвищення інтенсивності експресії miR-210 відображає і фізіологічну гіпоксію у I триместрі вагітності [49], яка є необхідною умовою для раннього розвитку плаценти. За даними С. Camps та співавторів, вміст мкРНК підвищується у відповідь на низький тиск кисню у різних типах клітин і при захворюваннях, асоційованих з гіпоксією [50].

У кількох дослідженнях встановлено, що експресія miR-210 збільшилася у пацієнтів з ПЕ, а підвищення регуляції miR-210 впливає на міграцію трофобластів та інвазію [51–55]. При ПЕ miR-210 є одним з мкРНК, яка послідовно виявляє високу експресію у плаценті [56–58] або її концентрація підвищена у цільовій крові матері [59, 60], особливо при тяжкій ПЕ [61]. Незважаючи на це у деяких дослідженнях було розглянуто цільові гени miR-210, які включають модуляторний фактор калієвого каналу-1 (KCMF-1) [58], мітохондріальний комплекс III [57], гідроксистероїд(17 β)дегідрогеназу-1 (HSD17B1) [62]. Результати дослідження Anton Lauren та співавторів свідчать, що підвищені рівні miR-210 призводять до зменшення додаткової інвазії ворсинчастих трофобластів через механізм, який залежить від мітоген-активованої протеїнкінази. Крім того, вони продемонстрували, що miR-210 може бути прогнозувальним і діагностичним біомаркером для ПЕ, тому що рівень miR-210 підвищується у сироватці крові за кілька місяців до появи її клінічних симптомів [63]. Усе це пов'язано зі зниженням інвазії трофобластів.

Для пояснення плацентарної теорії у патогенезі ПЕ також були проведені дослідження, у яких як фактор ризику розглянуто вплив розмірів та маси плаценти.

С. L'Abée та співавтори досліджували батьківські фактори, які впливають на плацентарну масу при збільшенні індексу маси тіла (ІМТ), та повідомили, що маса плаценти збільшилася на 3,6 г для кожного додаткового кг/м² матері [64].

J.M. Wallace та співавтори провели дослідження плацентарної маси у 55 105 вагітних на підставі даних трьох груп, у якій увійшли плаценти з низькою масою – нижня третина (середня – 484 г), середньою масою – середня третина (середня – 622 г) та високою масою – верхня третина (середня – 788 г). Вони дійшли висновку, що маса плаценти у нижній третині була фактором ризику розвитку ПЕ ($P < 0,001$), тоді як плацентарна маса у верхній третині пов'язана з більш високим ризиком кесарева розтину, переносною вагітністю і великою масою тіла при народженні ($P < 0,001$). Ніякої коре-

ляції між рівнем ІМТ матері та плацентарною масою не було виявлено. У висновку автори зазначили, що як порушений ІМТ, так і зростання маси плаценти є незалежними факторами ризику розвитку ПЕ [65]. Kaur Prabhjot та співавторами було вивчено 100 плацент, з яких 75 випадків були пов'язані з ПЕ або гіпертензією, зумовленою вагітністю (досліджувана група), а 25 випадків пов'язані з нормотензивною вагітністю (контрольна група). До дослідження були залучені жінки всіх вікових груп, у яких співвідношення з періодом вагітності становило понад 35 тиж. За результатами дослідження було встановлено, що маса плаценти значно зменшується у досліджуваній групі. Середнє значення маси плаценти у досліджуваній групі становило 375,95 \pm 67,195 г, а у контрольній групі середня маса плаценти становила 458,28 \pm 42,13 г. Незважаючи на те що вміст фетоплацентарної маси продемонстрував відмінності за своїми значеннями, вона не була статистично значущою [66].

M.J. Quinn виявив, що судинні ураження і невеликий розмір плаценти були пов'язані з раннім розвитком ПЕ, тоді як у разі її розвитку у кінці III триместра розмір плаценти був збільшений [67].

У 2017 році Johanne Dyrvik та співавтори провели популяційне дослідження, у якому спостерігали жінок з двома послідовними вагітностями ($n = 186\,859$). У результаті спостереження відзначено, що серед жінок без ПЕ під час першої вагітності в 1,4% (2507/177 149) ПЕ діагностували під час другої вагітності. У цих жінок ризик розвитку ПЕ під час другої вагітності був пов'язаний з найнижчою плацентарною масою під час першої вагітності (коефіцієнт шансів (КШ) 1,30; 95% ДІ: 1,14–1,47). Автори припускають, що низька маса плаценти під час першої вагітності була пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ПЕ під час другої вагітності. Крім того, жінки без ПЕ при першій вагітності мають високу плацентарну масу [68].

L.K. Proctor та співавтори продемонстрували зв'язок зменшення діаметра пуповини з масою плаценти та масою тіла новонароджених, який дозволив припустити, що тонка пуповина може зумовлювати розвиток плацентарної недостатності та призводить до обмеження росту плода [69].

Результати дослідження E.J. Siveska, яке було проведено у США, продемонстрували, що неадекватний ріст плода пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ПЕ. Зміни у розвитку плода, а також швидке старіння плаценти, навіть до підвищення артеріального тиску вище нормальних значень, можливо виявити за допомогою сканування, що становить діагностично найкращий варіант антенатального виявлення IUGR. Ці результати підтверджують гіпотезу, що ПЕ є неординарним розладом і вона може з'явитися, принаймні, у двох формах преекламтичної вагітності: із затриманням розвитку плода та з розвитком, що відповідає терміну гестації. Вагітні з затримкою розвитку плода часто народжують достроково, тоді як з нормальним розвитком плода частіше народжують у термін. Результати свідчать про те, що вимірювання розмірів плода є важливим предиктором для визначення розвитку ПЕ [70].

Отже, незважаючи на чисельність досліджень останніх десятиліть, які зумовили неймовірні успіхи у розумінні плацентарного патогенезу ПЕ, досконалих методик для рутинного використання на первинному етапі звернення вагітної не виявлено. Антиангіогенні фактори, такі, як sFlt-1, sEng, та проангіогенні фактори, такі, як VEGF, PlGF, виявилися перспективними біомаркерами, але їхнє використання у діагностиці ПЕ потребує подальшого дослідження. Прогностична цінність протеїнових маркерів PAPP-A та PP-13 при ізольованому визначенні є незначною та суперечливою. Дисрегуляція екзосомальних мікроРНК, miR-210 та miR-126 потребує подальшого, більш поглибленого вивчення зв'язку з ПЕ. Ці біомаркери мають деякі недоліки, такі, як відсутність висо-

кочутливості аналізу, нездатність щодо визначення раннього початку захворювання, низька специфічність, відсутність прогностичної цінності.

Результати невеликої кількості опублікованих досліджень стосовно зменшення розмірів та маси плаценти, особливо у І триместрі, свідчать про вірогідний вплив даних факторів на розвиток ПЕ. Ці результати є дуже цікавими з погляду прогностичної цінності, але для уточнення використання у ролі раннього предиктора ПЕ необхідна більша кількість досліджень.

Плацентарный синдром как вероятный фактор риска развития преэклампсии (Обзор литературы)

В.В. Артёмченко, Л.И. Берлинская

В обзоре современных исследований обобщены данные последних лет, в которых освещены вопросы, связанные с изучением патогенеза развития преэклампсии на основании теории нарушения плацентации. Рассмотрена модель плацентарной преэклампсии и факторов, которые изменяются еще до развития ее клинических проявлений. Уделено внимание анализу возможного сочетания плацентарных факторов, имеющих важное значение в предотвращении болезни, с точки зрения прогностической ценности.

Ключевые слова: преэклампсия, плацентарная дисфункция, биохимические маркеры, плацентарная масса.

ВИСНОВКИ

Отже, більш поглиблене розуміння патогенезу може сприяти можливості раннього оцінювання ризику розвитку прееклампсії (ПЕ), що дозволить розробити адекватний алгоритм терапії для збереження життя матері і дитини. Саме тому методи ранньої діагностики та профілактики розвитку ПЕ потребують подальших досліджень для уточнення доцільності їхнього використання у клінічній практиці.

Placental syndrome as possible risk factor for preeclampsia development (Literature review)

V.V. Artyomenko, L.I. Berlinskaya

The modern studies review summarizes the data of recent years, which covers issues related to the preeclampsia pathogenesis study on the placental disturbances theory basis. The model of placental preeclampsia and factors that change before the development of its clinical manifestations is considered. Attention is paid to the placental factors possible combination analysis the are important in preventing the disease in terms of prognostic value.

Key words: preeclampsia, placental dysfunction, biochemical markers, placental weight.

Сведения об авторах

Артёмченко Владимир Викторович – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета, 65009, г. Одесса, ул. Маршала Говорова, 28; тел.: (050) 316-44-87. E-mail: vartyomenko2017@gmail.com

Берлинская Людмила Ивановна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65023, г. Одесса, ул. Пастера, 9; тел.: (093) 304-57-07. E-mail: ludaberlinskaja@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зайченко А.В. Современные аспекты фармакологической коррекции плацентарной дисфункции/ И.М. Рыженко, А.В. Кудина, Н.Я. Павленко, А.В. Андриянченков // Провизор. – 2008. – № 9. – С. 47–51.
2. Cain MA. Pregnancy as a window to future health: maternal placental syndromes and short-term cardiovascular outcomes/ Salemi JL, Tanner JP, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – № 215 (4). – P. 484.e1 – 484.e14.
3. Thilaganathan B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter// Ultrasound Obstet Gynecol. – 2017. – № 49. – P. 7–9. DOI: 10.1002/uog.17378
4. Alanis M.C. Early initiation of severe preeclampsia induction of labor is versus elected cesarean delivery and newborn / Johnson D.D. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2008. – № 199 (3). – P. 262.e1. – 262.e 6.
5. Radzinsky V.E. Prevention of reproductive losses: strategy and tactics. Featured Media Education Seminar «Innovation sinobstetric sandgyn ecology from the stand point of evidence-based medicine» // Newsletter. – M: Editorial Board Status Praesens. – 2014. – P. 24.
6. Redman CW. Pre-eclampsia: Definitions, paternal contributions and a four stage model/ Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardio-vascular Health. – 2011. – № 1 (1). – P. 2–5.
7. Redman CW. Immunology of preeclampsia/ Sargent IL //Am J Reprod Immunol. – 2010. – № 63 (6). – P. 534–43.
8. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis// Hypertension. – 2008. – № 51 (4). – P. 970–5.
9. Burton GJ. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy/ Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. // Placenta. – 2009. – № 30 (6). – P. 473–82.
10. Redman CWG. The six stages of preeclampsia// Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. – 2014. – № 4 (3). – P. 246.
11. Redman CW. Preeclampsia: a multi-stress disorder/ Rev Med Interne. – 2011. – № 32 (1). – P. 41–4.
12. Redman CW. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view/ Sargent IL. // Placenta. – 2009. – № 30 (1). – P. 38–42.
13. Jim B. Emerging New Biomarkers of Preeclampsia/ Phipps E., Polsani S.// Advances in Chronic Kidney Disease. – 2013. – № 20 (3). – P. 271–279.
14. Romero R. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate/ Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. //J Matern Fetal Neonatal Med. – 2008. – № 21 (1). – P. 9–23.
15. Иванец Т.Ю. Маркеры преэклампсии в I и II триместрах беременности /М.Л. Алексеева, Е.А. Гончарова, З.С. Ходжаева, О.В. Вавина// Проблемы репродукции. – 2012. – № 3. – P. 83–87.
16. Kleinrouweler C. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. / Wiegierinck M, Ris-Stalpers C, Bossuyt P, van der Post J, von Dadelnszen P, Mol B, Pajkrt E // VJOG. – 2012. – № 119. – P. 778–787.
17. Kwame Adu-Bonsaffoh. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia in Ghanaian women / Daniel Ansong Antwi , Ben Gyan and Samuel Amenyi Obed //BMC Physiology. – 2017. – № 17. – P. 5.
18. George EM. Recent insights into the pathophysiology of preeclampsia/ Granger JP. // Expert Rev Obstet Gynecol. – 2010. – № 5 (5). – P. 557–566.
19. Саркисова Е.И. Способы прогнозирования тяжелых форм эклампсии на ранних сроках беременности/ А.В. Орлов// Медицинский вестник Юра России. – 2013. – № 4. – С. 21–25.
20. Raymond D. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia/ Peterson E. // Obstet Gynecol Surv. – 2011. – № 66 (8). – P. 497–506.
21. Uzan J. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management/ Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, M. // Vasc Health Risk Manag. – 2011. – № 7. – P. 467–74.
22. Boucoiran L. Risks for Preeclampsia and Small for Gestational Age: Predictive Values of Placental Growth Factor, Soluble fms-like Tyrosine Kinase-1, and Inhibin A in Singleton and Multiple-Gestation Pregnancies / Thissier-Levy S., Wu Y.r MD, Wei S. et al. //Am. J. Perinatal. – 2013. – № 30. – P. 607–612.
23. Девятова Е.А. Вечные проблемы акушерства – преэклампсия, преждевременные роды/ Лекарственный справочник «ГЭОТАР». – 2015. <http://www.lsgeotar.ru/vechniye-problemi-akusherstva-preeklampsiya-prezhdevremenniye-rod.html>
24. Маланина Е.Н. Комбинированный скрининг преэклампсии в 11–14 недель беременности: литературный обзор современных методов прогнозирования и профилактики тяжелых гестозов / Медведев М.В. //Пренат. диаг. – 2011. – № 3. – С. 197–207.
25. Akolekar R. Prediction of early,

- intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks/ Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH // *Prenat Diagn.* – 2011. – № 31. – P. 66–74.
26. Elisa Lurba. Update on the Pathophysiological Implications and Clinical Role of Angiogenic Factors in Pregnancy/ Fatima Crispi, Stefan Verlohren // *Fetal Diagn Ther.* – 2015. – № 37. – P. 81–92.
27. Lai J. Maternal Serum Soluble Endoglin at 30–33 Weeks in the Prediction of Preeclampsia / Syngelaki A., Poon L.C.Y., Nucci A., Nicolaides K.H. // *Fetal Diagn Ther.* – 2013. – № 33. – P. 149–155.
28. Crosley E.J. First-trimester levels of pregnancy-associated plasma protein A2 (PAPP-A2) in the maternal circulation are elevated in pregnancies that subsequently develop preeclampsia/ Durland U, Seetharam K, MacRae S, Gruslin A, Christians J.K. // *Reprod Sci.* – 2014. – № 21. – P. 754–80.
29. Odibo AO. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction/ Zhong Y, Longtine M, Tuuli M, Odibo L, Cahill AG, et al. // *Placenta.* – 2011. – № 32. – P. 333–338.
30. Poon L.C. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11–13 weeks/ Stratieva V., Piras S. et al. // *Prenat Diagn.* – 2010. – № 30 (3). – P. 216–223
31. Шалина Р.И. Прогнозирование гестоза в первом триместре беременности: миф или реальность? / Коновалова О.В., Нормантович Т.О., Лебедев Е.В. // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2010. – 9 (4). – С. 82–87.
32. Zhong Y. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction/ Tuuli M., Odibo A.O. // *Prenat Diagn.* – 2010. – № 30. – P. 293.
33. Anderson U.D. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia/ Olsson M.G., Kristensen K.H., Åkerström B., Hansson S.R. // *Placenta.* – 2012. – № 33. – P. 42–47.
34. Verlohren S. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia/ Galindo A., Schlembach D., Zeisler H., Herraiz I., Moertl M.G., Pape J., Dudenhausen J.W., Denk B., Stepan H. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – № 202 (2). – P. 161.e1–161.e11.
35. Olsson M.G. The lipocalin alpha1-microglobulin protects erythroid K562 cells against oxidative damage induced by heme and reactive oxygen species/ Olofsson T., Tapper H., Akerstrom B. // *Free Radic Res.* – 2008. – № 42 (8). – P. 725–736.
36. Akolekar R. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks/ Syngelaki A., Sarquis R., Zvanca M., Nicolaides K.H. // *Prenat Diagn.* – 2011. – № 31 (1). – P. 66–74.
37. Foidart J.M. Maternal plasma soluble endoglin at 11–13 weeks gestation in preeclampsia/ Munaut C., Chantraine F., Akolekar R., Nicolaides K.H. // *Ultrasound Obstet Gynec.* – 2010. – № 35 (6). – P. 680–687.
38. Akolekar R. Maternal serum placental protein 13 at 11–13 weeks of gestation in preeclampsia/ Syngelaki A., Beta J., Kocylowski R., Nicolaides K.H. // *Prenat Diagn.* – 2009. – № 29 (12). – P. 1103–1108.
39. Khalil A. First-trimester markers for the prediction of preeclampsia in women with a-priori high risk/ Cowans N.J., Spencer K., Goichman S., Meiri H., Harrington K. // *Ultrasound Obstet Gynec.* – 2010. – № 35(6). – P. 671–679.
40. Odibo A.O. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction/ Zhong Y., Longtine M., Tuuli M., Odibo L., Cahill A.G., Macones G.A., Nelson D.M. // *Placenta.* – 2011. – № 32(4). – P. 333–338.
41. Poon L.C. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and preeclampsia/ Maiz N., Valencia C., Plasencia W., Nicolaides K.H. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009. – № 33(1). – P. 23–33.
42. Zhang Y. Elevated levels of hypoxia-inducible microRNA-210 in preeclampsia: new insights into molecular mechanisms for the disease/ Fei M, Xue G, et al. // *J Cell Mol Med.* – 2012. – № 16. – P. 249–259.
43. Choi SY. MicroRNA expression profiles in placenta with severe preeclampsia using a PNA-based microarray/ Yun J, Lee OJ, et al. // *Placenta.* – 2013. – № 34. – P. 799–804.
44. Chen DB. Human placental microRNAs and preeclampsia/ Wang W. // *Biol Reprod.* – 2013. – № 88. – P. 130.
45. Fanzhen Hong. Decreased placental miR-126 expression and vascular endothelial growth factor levels in patients with pre-eclampsia/ Yuyang Li and Yongping Xu // *Journal of International Medical Research.* – 2014. – № 42(6). – P. 1243–1251.
46. Yang S. Deregulated microRNA species in the plasma and placenta of patients with preeclampsia/ Li H., Ge Q., Guo L., Chen F. // *Mol. Med. Rep.* – 2015. – № 12. – P. 527–534.
47. Yan T. MicroRNA-126 regulates EPCs function: implications for a role of miR-126 in preeclampsia/ Liu Y., Cui K., Hu B., Wang F., and Zou L // *J. Cell. Biochem.* – 2013. – № 114. – P. 2148–2159.
48. Mouillet J.F. MiR-205 silences MED1 in hypoxic primary human trophoblasts/ Chu T., Nelson D.M., Mishima T., Sadovsky Y. // *FASEB J.* – 2010. – № 24 (6). – P. 2030–2039.
49. Huang X. Hypoxia inducible mir-210 regulates normoxic gene expression involved in tumor initiation/ Ding L., Bennewith K.L., Tong R.T., Welford S.M., Ang K.K. et al. // *Mol. Cell.* – 2009. – № 35 (6). – P. 856–867.
50. Camps C. Hsa-miR-210 is induced by hypoxia and is an independent prognostic factor in breast cancer/ Buffa F.M., Colella S., Moore J., Sotiriou C., Sheldon H., Sheldon H., Harris A.L., Gleadle J.M., Ragoussis J. // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – № 14 (5). – P. 1340–1348.
51. Zhang C. Placental miR-106a-363 cluster is dysregulated in preeclamptic placenta/ Li Q, Ren N, Li C, Wang X, Xie M, et al. // *Placenta.* – 2015. – № 36. – P. 250
52. Ura B. Potential role of circulating microRNAs as early markers of preeclampsia/ Feriotto G, Monasta L, Bilel S, Zweyer M, Celeghini C. // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2014. – № 53(2). – P. 232–234.
53. Luo R. MicroRNA-210 contributes to preeclampsia by downregulating potassium channel modulatory factor 1/ Shao X, Xu P, Liu Y, Wang Y, Zhao Y, et al. // *Hypertension.* – 2014. – № 64. – P. 839–845.
54. Xu P. Variations of microRNAs in human placentas and plasma from preeclamptic pregnancy/ Zhao Y, Liu M, Wang Y, Wang H, Li YX, et al. // *Hypertension.* – 2014. – № 63. – P. 1276–1284.
55. Anton L. MiR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia/ Oларерин-George AO, Schwartz N, Srinivas S, Bastek J, Hogenesch JB, et al. // *Am J Pathol.* – 2013. – № 183. – P. 1437–1445.
56. Liu C. MiR-210: an important player in the pathogenesis of preeclampsia/ Zhou Y., and Zhang Z. // *J. Cell. Mol. Med.* – 2012. – № 16. – P. 943–944.
57. Muralimanoharan S. MiR-210 modulates mitochondrial respiration in placenta with preeclampsia/ Maloyan A., Mele J., Guo C., Myatt L.G., Myatt L. // *Placenta.* – 2012. – № 33. – P. 816–823.
58. Luo R. MicroRNA-210 contributes to preeclampsia by downregulating potassium channel modulatory factor 1/ Shao X., Xu P., Liu Y., Wang Y., Zhao Y., et al. // *Hypertension.* – 2014. – № 64. – P. 839–845.
59. Anton L., miR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia/ Oларерин-George A.O., Schwartz N., Srinivas S., Bastek J., Hogenesch J.B., et al. // *Am. J. Pathol.* – 2013. – № 183. – P. 1437–1445.
60. Murphy M.S. Differential expression of plasma microRNA in preeclamptic patients at delivery and 1 year postpartum/ Casselman R.C., Tayade C., Smith G.N. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – № 213. – P. 367–369.
61. Xu P. Variations of microRNAs in human placentas and plasma from preeclamptic pregnancy/ Zhao Y., Liu M., Wang Y., Wang H., Li Y.X., et al. // *Hypertension.* – 2014. – № 63. – P. 1276–1284.
62. Ishibashi O. Hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 1 is dysregulated by miR-210 and miR-518c that are aberrantly expressed in preeclamptic placentas: a novel marker for predicting preeclampsia/ Ohkuchi A., Ali M.M., Kurashina R., Luo S.S., Ishikawa T., et al. // *Hypertension.* – 2012. – № 59. – P. 265–273.
63. Lauren Anton. miR-210 Inhibits Trophoblast Invasion and Is a Serum Biomarker for Preeclampsia/ Anthony O. Oларерин-George, Nadav Schwartz, Sindhu Srinivas, Jamie Bastek, John B. Hogenesch, Michal A. // *Elovtz The American Journal of Pathology.* – 2013. – № 183(5). – P. 1437–1445.
64. L'Abée C. Parental factors affecting the weights of the placenta and the offspring/ Vrieze I, Kluck T, Erwich JJHM, Stolk RP, Sauer PJJ. // *J Perinat Med.* – 2011. – № 39. – P. 27–34.
65. Wallace J.M. Placental weight and efficiency in relation to maternal body mass index and the risk of pregnancy complications in women delivering singleton babies/ G.W. Horgan, S. Bhat-tacharya // *Placenta.* – 2012. – № 33. – P. 611–618.
66. Prabhjot Kaur. Placental weight, birth weight and fetal outcome in preeclampsia and normotensive pregnancies/ Subhash Kaushal, Kuljit Singh and Ashish Sharma // *International Journal of Plant, Animal and Environmental Sciences.* – 2013. – № 3. – P. 31–34.
67. Quinn M.J.. Preeclampsia: 2 placental phenotypes, 1 etiology? // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2014. – № 211(3). – P. 313–314.
68. Johanne Dypvik. Placental weight in the first pregnancy and risk for preeclampsia in the second pregnancy: A population-based study of 186 859 women/ Sandra Larsen, Camilla Haavaldsen, Anne M. Jukic, Lars J. Vatten, Anne Eskild // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2017. – № 214. – P. 184–189.
69. Proctor L.K. Umbilical cord diameter percentile curves and their correlation to birth weight and placental pathology/ B. Fitzgerald, W.L. Whittle, N. Mokhtari, E. Lee, G. Machin, J.C.P. Kingdom, S.J. Keating // *Placenta.* – 2013. – № 34. – P. 62–66.
70. Siveska E.J. Fetal Growth and Body Proportion during Pre-Eclamptic Pregnancy / Jasovic V // *Obstet Gynecol Int J.* – 2015. – № 2 (3): 00038. DOI: 10.15406/ogji.2015.02.00038

Особливості психоемоційного стану та біопродукування стрес-асоційованих гормонів у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій

Л.М. Вигівська, І.А. Усевич, І.В. Майданник, В.Ф. Олешко

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

У статті наведені результати проспективного клініко-параклінічного обстеження жінок з обтяженим безплідністю анамнезом, вагітність у яких настала у результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Мета дослідження: вивчення у динаміці вагітності особливостей психоемоційного стану та концентрації стрес-асоційованих гормонів у сироватці крові у вагітних після використання ДРТ для вдосконалення тактики антенатального спостереження та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

Матеріали та методи. До основної групи увійшли 80 вагітних з безплідністю ендокринного генезу, у яких вагітність настала у результаті застосування лікувальних циклів ДРТ, до контрольної – 50 першовагітних жінок із самостійним заплідненням, узяті у довільному порядку клініко-статистичного та лабораторно-інструментального дослідження. У вагітних досліджуваних груп з метою визначення психоемоційного стану у режимі скринінгу проводили клінічне інтерв'ю шляхом заповнення анкет, які включали складові питання тестів Спілберґера у модифікації Ю.Л. Ханіна та «Тест відношення вагітної» за методикою І.В. Добрякова. У динаміці вагітності визначали концентрацію пролактину (ПРЛ) та кортизолу (К) імуноферментним методом на апараті Рідер-MSR-1000 з використанням тест-систем виробництва фірми ООО «Хема-Медика» (Росія).

Результати. Для вагітних з безплідністю в анамнезі властивий стан хронічного стресу. За результатами тесту Спілберґера у модифікації Ю.Л. Ханіна у кожній другій вагітній основної групи реєстрували високий рівень реактивної і у кожній четвертій – особистісної тривожності. Майже 90% вагітних після застосування ДРТ притаманна наявність патологічного психологічного компонента гестаційної домінанті (ПКГД), серед яких тривожний і депресивний тип фіксували у кожній шостій та дванадцятій вагітній відповідно. Отримані дані підтверджуються результатами дослідження рівнів К і ПРЛ. Для жінок з безплідністю в анамнезі й вагітністю, яка є результатом застосування лікувальних циклів ДРТ, притаманне підвищення концентрацій стрес-асоційованих гормонів – К та ПРЛ, що є однією з причин ускладненого перебігу вагітності й потребує обґрунтованої патогенетичної корекції.

Заключення. Для жінок, вагітність у яких настала у результаті застосування лікувальних циклів ДРТ, притаманний високий рівень особистісної і реактивної тривожності та ПКГД, які підтверджують наявність нервово-психічних і аферентних порушень. Підвищення концентрації стрес-асоційованих гормонів є однією з причин ускладненого перебігу вагітності й потребує обґрунтованої патогенетичної корекції.

Ключові слова: вагітність, безплідність, допоміжні репродуктивні технології, психологічний статус, кортизол, пролактин.

Питання збереження репродуктивного здоров'я нації в Україні стоїть дуже гостро [1, 2]. Провідними факторами, які негативно впливають на його формування, залишаються стрімке падіння народжуваності, зростання кількості осіб репродуктивного віку з обтяженою соматичною та акушерсько-гінекологічною патологією, тривале стресове навантаження, пов'язане із соціально-економічною кризою і військовими діями на сході України, та висока питома вага ускладненого перебігу вагітності та пологів.

З цього погляду на особливу увагу заслуговують подружжя з безплідністю, яких сьогодні в країні майже 1 млн, що становить 6,8% від загальної кількості подружніх пар [8]. Згідно з результатами останніх досліджень, лише у 2016 році в Україні зареєстровано 38 998 випадків жіночої та 11 210 випадків чоловічої безплідності (77,7% і 22,3% відповідно у структурі загальної безплідності) [16]. Тенденція зростання безплідності у шлюбні властива народонаселенню країн усього світу, що зумовило стрімкий пошук новітніх методів її лікування.

Останніми роками у загальній популяції вагітних зростає питома вага жінок, вагітність у яких є результатом застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [4]. Сучасні автори цілком справедливо розглядають ДРТ як один з найбільш перспективних та ефективних методів лікування безплідності, який з кожним роком застосовується дедалі частіше й в Україні [19, 21].

Упровадження ДРТ у повсякденну практику лікування безплідності покращило демографічні показники та збільшило народжуваність в Україні протягом останніх років більше ніж у чотири рази [16]. Водночас вагітність, що настала внаслідок використання ДРТ, зазвичай має високий ризик обтяженого перебігу з розвитком переважно плаценто-асоційованих ускладнень: невиношування й недоношування, преєклампсії, затримки розвитку плода (ЗРП) і фетального дистресу [1, 2, 6, 10].

Особливе значення для пролонгування вагітності та нормального перебігу пологів має психоемоційний стан вагітної [17]. Не викликає сумнівів негативний вплив хронічного стресу, у якому перебуває вагітна з обтяженим безплідністю акушерським анамнезом, на перебіг вагітності. Порушення адаптаційно-приспосувальних механізмів, спрямованих на перебудову функціональних систем організму під час вагітності та напередодні пологів, зумовлює зростання частоти акушерських та перинатальних ускладнень [3, 4, 7, 9].

У жінки з обтяженим безплідністю анамнезом стан хронічного стресу супроводжує як неможливість виконання репродуктивної функції, так і невдалі цикли ДРТ, що зазвичай передують вагітності, та обтяжений перебіг вагітності, яка настала. Емоційне перенавантаження як реалізація страхів за результати вагітності відіграє негативну роль у процесах адаптації жінки до функції фетоплацентарного комплексу, що замикає хибне коло та призводить до прогресування гестаційних ускладнень.

Мета дослідження: вивчення у динаміці вагітності особливостей психоемоційного стану та концентрації стрес-асоційованих гормонів у сироватці крові у вагітних після застосування ДРТ для вдосконалення тактики антенатального спостереження та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети у динаміці проспективного спостереження комплексно обстежено 130 вагітних, які були розподілені на дві клінічні групи: до основної групи увійшли 80 жінок з ендокринною безплідністю в анамнезі, яким успішно виконано лікувальний цикл ДРТ, до контрольної – 50 першовагітних жінок із самостійним заплідненням, узяті у довільному порядку клініко-статистичного та лабораторно-інструментального дослідження. За місцем проживання, соціальним і сімейним станом вагітні основної та контрольної груп репрезентативні, що в подальшому дозволило судити про розбіжності, зумовлені саме способом запліднення.

Усіх вагітних досліджуваних груп обстежено відповідно до стандартів якості, визначених у Наказі МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Методичні рекомендації щодо надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги»; 80 жінок, у яких вагітність настала після застосування ДРТ, ретельно обстежено на передімплантаційному етапі згідно з Наказом МОЗ України № 771 від 23.12.2008 р. «Про затвердження інструкції про порядок використання допоміжних репродуктивних технологій».

З метою визначення психоемоційного стану у вагітних досліджуваних груп у режимі скринінгу проводили клінічне інтерв'ю шляхом заповнення анкет, які містили складові питання тестів Спілбергера у модифікації Ю.Л. Ханіна та «Тест відношення вагітної» за методикою І.В. Добрякова [9, 11, 12].

Тест Спілбергера у модифікації Ю.Л. Ханіна застосовували з метою оцінювання особистісної (ОТ) та реактивної тривожності (РТ). Отримані результати анкетування оцінювали за показниками підшкाल, які знаходились у діапазоні між 20 до 80 балами. Залежно від суми балів визначали ступінь вираженості рівня тривожності: менше 30 балів – низький рівень, 31 – 44 бали – середній рівень, 45 і більше балів – високий рівень тривожності.

За допомогою «Тесту відношення вагітної» І.В. Добрякова, який складається з трьох блоків, визначали ставлення жінки до «себе вагітної» (блок А), «до системи «мати-дитя» (блок Б) та «ставлення до того, як до вагітної ставляться оточуючі» (блок В). Досліджувані блоки віддзеркалювали п'ять типів психологічного компонента гестаційної домінанти (ПКГД), яка є сукупністю механізмів психічної саморегуляції і сприяє збереженню задовільних умов розвитку майбутньої дитини. І. В. Добряков у вагітних розрізняє п'ять типів ПКГД: «О» – оптимальний, «Г» – гіпогестогнозичний, «Е» – ейфоричний, «Т» – тривожний та «Д» – депресивний. Отримані у результаті інтерв'ю відповіді вагітних аналізували за бальною шкалою відповідно до рекомендацій автором тесту таблиць. Якщо у результаті тестування отримували 7–9 балів, що відповідає одному з типів ПКГД, його вважали визначальним.

Крім загальноклінічних досліджень, у динаміці вагітності у всіх вагітних основної та контрольної груп визначали концентрацію пролактину (ПРЛ) та кортизолу (К) імуноферментним методом на апараті Рідер-MSR-1000 з використанням тест-систем виробництва фірми ООО «Хема-Медика» (Росія).

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента та методу кутового перетворення Фішера. Обчислення отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 7.0. Розбіжності визначали як достовірні при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з результатами проведених досліджень, середній вік вагітних основної (26,7±1,8 року) і контрольної (28,5±4,3 року) груп не мав суттєвих розбіжностей. У переважній більшості вагітних основної групи – у 69 (86,3%) випадках безплідність зумовлена тривалим перебігом синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), зокрема на тлі гіперандрогенії змішаного генезу – 8 (10,0%) випадків. Питома вага генітального ендометріозу – 7 (8,6%) випадків і синдрому гіперпролактинемії – 4 (5,0%) випадки у структурі причин безплідності у жінок цієї групи достовірно не відрізнялась. В основній групі переважали жінки з вторинною безплідністю (60,0%), які мали у 72,9% (35 жінок) випадків в анамнезі ранні мимовільні викидні, у 8 (16,7%) жінок – викидень, що не відбувся, і у 5 (10,4%) жінок – штучний аборт. Період інфертильності у жінок з безплідністю в анамнезі коливався від 3,8 до 7,3 років і в середньому становив 5,6±2,3 року. У жінок з безплідністю на тлі СПКЯ й генітального ендометріозу тривалість цього періоду збільшувалась за рахунок комбінації гормональної терапії та хірургічного лікування.

Для вагітних з безплідністю в анамнезі, тривалий період лікування яких відбувався із застосуванням комбінованих методів, а вагітність пов'язана із застосуванням ДРТ, властивий стан хронічного стресу.

За результатами тесту Спілбергера у модифікації Ю.Л. Ханіна виявлено, що середній бал РТ в основній групі перевищував аналогічний показник групи контролю у середньому у 2,1 разу і сягав 51 бала. При цьому низький рівень РТ мали 24 (30,0%), помірний – 15 (18,8%) і високий – 41 (51,2%) вагітна основної групи. Серед жінок контрольної групи переважали вагітні з низьким рівнем РТ – 26 (52,0%; $p < 0,05$). Питома вага вагітних з помірним і високим РТ сягала 34,0% (17 випадків) і 14,0% (7 випадків) відповідно ($p < 0,05$). Щодо результатів тестування, то була виявлена достовірна різниця і в показниках ОТ – 52 і 31 бал відповідно. Низький рівень ОТ відзначали у кожній третій вагітній основної групи (33,8%; у групі контролю – 66,0%; $p < 0,05$); помірний – майже у кожній другій (46,3%; у групі контролю – 22,0%; $p < 0,05$), що майже у 2 рази вище, ніж у вагітних контрольної групи. Частота високого рівня ОТ у вагітних основної групи також перевищувала показники групи контролю і становила 20,0% (у групі контролю – 12%; $p < 0,05$).

Згідно з результатами тесту І.В. Добрякова, у вагітних основної групи виявлено помірний і високий рівень ОТ та РТ. Для 8 (10,0%) жінок, вагітність у яких настала у результаті застосування ДРТ, притаманний оптимальний тип ПКГД, у 28 (35,0%) зареєстровано гіпогестогнозичний, у 26 (32,5%) – ейфоричний, у 12 (15,0%) – тривожний та у 6 (7,5%) – депресивний. На відміну від основної у вагітних контрольної групи оптимальний тип ПКГД реєстрували у 27 (54,0%; $p < 0,05$) випадках, ейфоричний – у 7 (14,0%), а гіпогестогнозичний – у 16 (32,0%). Інші типи не набрали достатньої кількості балів та не були враховані під час підрахунку результатів.

Результати проведених досліджень підтверджують напруження у вагітних основної групи компенсаторно-приспосовувальних механізмів регуляції вагітності за рахунок підвищеного біосинтезу стрес-асоційованих гормонів, зокрема К. Виходячи з того, що концентрація К у міометрії зростає у дев'ять разів при підвищенні його концентрації у плазмі крові втричі [13], більшість ускладнень під час вагітності пов'язують з порушенням біосинтезу саме цього глюкокортикоїду. У разі фізіологічного перебігу вагітності надлишки К інактивуються відповідними ферментами плаценти. У разі порушень плацентарного гомеостазу високі концентрації К призводять до розвитку перинатального стресу й низької маси тіла немовлят під час народження, що супроводжується стійким підвищенням базального та стрес-індукованого вмісту глюкокортикоїдів у дорослих осіб [13, 20].

Значения показателей кортизола та пролактина у динаміці вагітності у жінок груп дослідження, М±m

Показник, пг/мл	I триместр		II триместр		III триместр	
	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група
Кортизол	246±20,0*	184,0±11,0	207,05±4,68*	137,26±6,49	306,25±5,06*	146,17±7,02
Пролактин	143,39±4,88*	112,28±4,89	172,16±4,34*	104,33±5,02	322,51±7,13*	241,11±4,04

Примітка. * – Статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05).

У динаміці вагітності концентрація К у сироватці крові жінок основної групи прогресивно зростала й у III триместрі становила 306,25±5,06 нг/мл, що є верхньою межею фізіологічної норми, і майже вдвічі перевищувала аналогічний показник у контрольній групі (146,17±7,02 нг/мл; p<0,05) (таблиця). Ураховуючи стресову природу досліджуваного гормону, можна вважати, що стабілізація його концентрації пов'язана зі зменшенням стресового навантаження, зумовленого зростанням вірогідності виживання недоношеного немовляти у цьому терміні вагітності.

Показники концентрації ПРЛ у сироватці крові вагітних основної групи як у I, II, так і у III триместрі виявилися підвищеними порівняно з показником цього гормону у вагітних контрольної групи. Вони становили відповідно 143,39±4,88 нг/мл, 172,16±4,34 нг/мл і 322,51 нг/мл, що майже в 1,3, 1,7 та 1,3 разу вище, ніж у жінок контрольної групи (p<0,05). Дослідженнями останніх років [19] встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнями стрес-асоційованих, гонадотропних і статевих стероїдів, зокрема у співвідношенні пролактин:прогестерон. Тому стає очевидною роль у патогенезі раннього переривання вагітності, що розвивається на тлі підвищеного біосинтезу ПРЛ, прогресуючої недостатності жовтого тіла з низькою секреторною активністю.

Водночас у II і III триместрах вагітності гіперпролактинемія призводить до прогресування плацентарної дисфункції, яка супроводжується дисбалансом основних плацентарних гормонів, порушеннями кровообігу у матково-плацентарному та плацентарно-фетальному руслі, патологічними змінами у плаценті [14]. Тригерами біосинтезу ПРЛ гіпофізом разом із серотоніном є естрогени, але на сьогоднішній день безперечно доведено біосинтез позагіпофізарного ПРЛ децидуальним ендометрієм і синцитіотрофобластом [15], який бере участь в осморегуляції амніотичної рідини й разом з децидуальним релаксином регулює скоротливість

міометрія. Секрецію позагіпофізарного ПРЛ не пригнічують природний прогестерон і його похідні, що у багатьох випадках реалізується невинюванням вагітності. Також негативний вплив підвищених концентрацій ПРЛ на печінку спричинює зниження рівня глобуліну, що зв'язує стероїди, а це зумовлює зростання рівня вільних естрогенів у плазмі крові вагітних.

ВИСНОВКИ

Проведені результати анкетування за допомогою тесту Спілбергера у модифікації Ю.Л. Ханіна свідчать про наявність у вагітних основної групи помірного та високого рівня особистісної та реактивної тривожності, яка з високою долею вірогідності має патологічний вплив на перебіг вагітності та формування гестаційної домінанти.

Для переважної більшості вагітних основної групи притаманні типи психологічного компонента гестаційної домінанти, які підтверджують наявність нервово-психічних і афективних порушень, а саме: гіпогестогнозичного – 35,0%, ейфоричного – 32,5%, тривожного – 15,0% та депресивного – 7,5%.

Для жінок з безплідністю в анамнезі й вагітністю, яка є результатом застосування лікувальних циклів ДРТ, притаманне підвищення у динаміці вагітності концентрацій стрес-асоційованих гормонів – кортизолу (I триместр – 34%, II триместр – 51%, III триместр – 109%) та пролактину (I триместр – 17%, II триместр – 65%, III триместр – 34%) порівняно з вагітними контрольної групи, що є однією з причин ускладненого перебігу вагітності й потребує обґрунтованої патогенетичної корекції.

Жінкам, вагітність у яких настала у результаті застосування циклів ДРТ, є доцільним призначення консультації психолога та психотерапевта з метою корекції виявлених порушень та покращання перинатальних наслідків.

Особенности психоэмоционального состояния и биопродукции стресс-ассоциированных гормонов у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий Л.Н. Выговская, И.А. Усевич, И.В. Майданник, В.Ф. Олешко

В статье приведены результаты проспективного клинико-параклинического обследования женщин с отягощенным бесплодием анамнезом, беременность у которых наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Цель исследования: изучение в динамике беременности особенностей психоэмоционального состояния и концентрации стресс-ассоциированных гормонов в сыворотке крови у беременных после применения ВРТ для совершенствования тактики антенатального наблюдения и профилактики акушерских и перинатальных осложнений.

Материалы и методы. В основную группу вошли 80 беременных с бесплодием эндокринного генеза, у которых беременность наступила в результате применения лечебных циклов ВРТ, в контрольную – 50 первобеременных женщин с самопроизвольным оплодотворением, взятые в произвольном порядке клинико-статистического и лабораторно-инструментального исследования. У беременных исследуемых групп с целью определения психоэмоционального состояния в режиме скрининга провели клиническое интервью путем заполнения анкет, которые вмещали составляющие вопросы тестов Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханіна и «Тест отношения беременной» по методике И.В. Добрякова.

В динамике беременности определяли концентрацию пролактина (ПРЛ) и кортизола (К) иммуноферментным методом на аппарате Ридер-MSR-1000 с использованием тест-систем производства фирмы ООО «Хема-Медика» (Россия).

Результаты. Для беременных с бесплодием в анамнезе характерно состояние хронического стресса. По результатам теста Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханіна у каждой второй беременной основной группы регистрировали высокий уровень реактивной и у каждой четвертой – личностной тревожности. Почти 90,0% беременных после применения ВРТ характерно наличие патологического психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД), среди которых тревожный и депрессивный тип фиксировали у каждой шестой и двенадцатой беременной соответственно. Полученные данные подтверждаются результатами исследования уровня К и ПРЛ. Для женщин с бесплодием в анамнезе и беременностью, которая является результатом применения лечебных циклов ВРТ, присуще повышение концентраций стресс-ассоциированных гормонов – К и ПРЛ, что является одной из причин осложненного течения беременности и требует обоснованной патогенетической коррекции.

Заключение. Для женщин, беременность у которых наступила в результате применения лечебных циклов ВРТ, присуще высокий уровень личностной и реактивной тревожности и ПКГД, которые подтверждают наличие нервно-психических и афферентных нарушений. Повышение концентрации стресс-ассоциированных гормонов является одной из причин осложненного течения беременности и требует обоснованной патогенетической коррекции.

Ключевые слова: беременность, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, психологический статус, кортизол, пролактин.

Features of psychoemotional condition and stress-associated hormones bioproduction in pregnant women after application of assisted reproductive technologies
L.M. Vygivska, I.A. Usevych, I.V. Maidannyyk, V.F. Oleshko

The article represents the results of a prospective clinical and paraclinical examination of women with a history of infertility, pregnancy in which occurred as a result of the assisted reproductive technologies application.

The objective: was to study the dynamics of pregnancy features of the psycho-emotional state and the concentration of stress-associated hormones in the serum of pregnant women after the application of assisted reproductive technologies in order to improve the tactics of antenatal care and prevention of obstetric and perinatal complications.

Materials and methods. The main group consisted of 80 pregnant women with endocrine infertility, in which pregnancy occurred as a result of therapeutic cycles of ART, control – 50 first-pregnant women with spontaneous fertilization, taken in an arbitrary order of clinical, statistical and laboratory and instrumental studies. In pregnant women of the study groups, in order to determine the psycho-emotional state in the screening mode, a clinical interview was conducted by filling out questionnaires that contained the Spielberger test questions in modification of Y.L. Hanina and «Test of relation of pregnant» by the method of I.V. Dobryakova.

In the dynamics of pregnancy, the concentration of prolactin (PRL) and cortisol (K) was determined by the enzyme immunoassay on the Reader-MSR-1000 apparatus using test systems manufactured by Hema-Medicament (Russia).

Results. Pregnant women with infertility in past history were characterized by a state of chronic stress. According to the results of the Spielberger test in modification Y.L. Hanina every second pregnant of main group had a high level of reactive and every fourth personal anxiety. Almost 90.0% of pregnant women after art are characterized by the presence of pathological PKGD, among which an alarming and depressive type was registered in every sixth and twelfth pregnant woman, respectively. The obtained data are confirmed by the results of the study of the level of K and PRL. For women with a history of infertility and pregnancy, which is the result of therapeutic cycles of ART, inherent in increasing concentrations of stress-associated hormones – cortisol and prolactin, which is one of the reasons for the complicated course of pregnancy and requires reasonable pathogenetic correction.

Conclusion. For women who are pregnant as a result of the use of therapeutic cycles of art characterized by a high level of personal and reactive anxiety and PKGD, which confirm the presence of neuropsychiatric and afferent disorders. Increasing the concentration of stress-associated hormones is one of the causes of complicated pregnancy and requires a reasonable pathogenetic correction.

Key words: pregnancy, infertility, assisted reproductive technologies, psychological status, cortisol, prolactin.

Сведения об авторах

Вывговская Лилия Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василия Кучера, 7; тел.: (044) 405-02-51

Усевич Игорь Анатольевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василия Кучера, 7; тел.: (044) 405-02-51

Майданник Игорь Витальевич – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василия Кучера, 7; тел.: (044) 405-02-51

Олешко Виктор Федорович – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василия Кучера, 7; тел.: (044) 405-02-51

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

- Адамов М.М. Вагітність і пологи після застосування допоміжних репродуктивних технологій, виконаних за відсутності та наявності маткових труб / М.М. Адамов // Здоровье женщины. – 2011. – № 5. – С. 159–160.
- Александрова Н.В. Преждевременные роды при беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Пути профилактики / Н.В. Александрова, О.Р. Баев, Т.Ю. Иванец // Акушерство и гинекология – 2012. – № 4 (2). – С. 33–38.
- Анчева І.А. Психопрофілактика стресу під час вагітності та пологів / І.А. Анчева // Здоровье женщины – 2017. – № 5 (121). – С. 32–34.
- Астахов В.М. Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок зі змішаною інфекцією генітального тракту в анамнезі / В.М. Астахов, А. Билим // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 3. – С. 85–89.
- Астахов В.М. Психологическое сопровождение беременных в современных условиях // В.М. Астахов, О.В. Бацилева, И.В. Пузь // Здоровье женщины. – 2014. – № 4 (90). – С. 58–61.
- Бесплодный брак: практ. руководство / под ред. чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.К. Чайки. – Донецк: ЧП «Лавис», 2012. – 384 с.
- Вдовиченко Ю.П. Поддержка беременности и родов в условиях социальных стрессов / Ю.П. Вдовиченко, С.И. Жук, О.Д. Щуревская // Методические рекомендации. – 2014. – 64 с.
- Вигівська Л.М. Стан системи гемостазу та ендотеліального статусу у вагітних після застосування ДРТ / Л.М. Вигівська, Т.Р. Никонюк, Т.В. Ковалюк, Л.Д. Ластовецька // 36. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2016. – № 2. – С. 109–114.
- Володин Н.Н. Перинатальная психология и психиатрия. – М.: Издательский центр «Академия», 2009. – 364 с.
- Грищенко М.Г. Патогенетичні основи вдосконалення допоміжних репродуктивних технологій у жінок, які перенесли хронічні запальні захворювання органів малого таза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / М.Г. Грищенко. – Х., 2011. – 34 с.
- Дерманова И.Б. Исследование тревожности (Ч.Д. Spielberger, адаптация Ю.Л. Ханин). Диагностика эмоционально-нравственного развития. – СПб, 2002. – С. 124–126.
- Добряков И.В. Психологическая диагностика в перинатальной психологии. Диагностика в медицинской (клинической) психологии: современное состояние и перспективы / И.В. Добряков, В.Н. Прохоров, О.В. Прохорова // Коллективная монография. – 2016. – С. 118–132.
- Довжикова І.В. Кортизол при беременности (обзор литературы) / И.В. Довжикова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6 (I). – С. 226–229.
- Забаровская З.В. Нарушения углеводного обмена во время беременности. Гормонально-метаболические изменения при физиологически протекающей беременности. Эндокринологическая помощь и принципы обучения беременных женщин при нарушениях углеводного обмена / З.В. Забаровская // БГМУ. – 2010. – № 1. – 142 с.
- Керимли Л.М. Прогностическая роль изменений молекулярного полиморфизма пролактина во время беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология». – 2012. – 26 с.
- Лесовська С.Г. Стан впровадження допоміжних репродуктивних технологій в Україні / С.Г. Лесовська // Слово о здоровье. – 2017. – № 8. – С. 12–16.
- Майдан І.С. Психоемоційні порушення у жінок як предиктор розвитку непліддя / І.С. Майдан // Слово о здоровье. – 2017. – № 12. – С. 41–44.
- Татарчук Т.Ф. Лечение стрессиндуцированной недостаточности лютеиновой фазы / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей // Здоровье женщины. – 2016. – № 3. – С. 18–22.
- Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік / за ред. В.В. Шафранського; МОЗ України; ДУ «УІСД МОЗ України». – К., 2016. – 452 с.
- Dodic M. Programming effects of short prenatal exposure to cortisol / M. Dodic, V. Hantzis, J. Duncan, S. Rees et al // The FASEB Journal. – 2002. – № 16 (9). – С. 1017–1026.
- Michael A.E. Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy / A.E. Michael, A.T. Papageorghiou // Human Reproduction Update. – 2008. – № 14 (5). – С. 497–517.

Статья поступила в редакцию 23.06.2018

Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій на тлі ожиріння (За даними ретроспективного аналізу)

І.А. Жабченко, О.Р. Сюдмак

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: вивчення структури та частоти розвитку ускладнень вагітності, пологів та перинатальних наслідків у жінок з безплідністю, вилікованою методом екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), у поєднанні з ожирінням порівняно з вагітними з ЕКЗ та нормальною масою тіла і вагітними з ожирінням, що не мали безплідності в анамнезі.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз 221 історії вагітності й пологів жінок, які знаходились на лікуванні й розродженні у відділенні патології вагітності і пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» у 2012–2016 рр.

Результати. Переважна кількість вагітних з ЕКЗ на тлі ожиріння є першороділлями, мають обтяжений акушерський анамнез, гормональні зміни у формі переважно прогестеронової недостатності та хронічні запальні процеси. Поєднання безплідності, лікованого шляхом ЕКЗ, та ожиріння у більшості випадків супроводжується тривалою загрозою переривання вагітності (48,8%), передчасних пологів (56%), плацентарною дисфункцією (41,5%), передчасним розривом навколоплідних оболонок (41,5%), іншими проблемами під час вагітності, при цьому кожна друга жінка (58,5%) мала поєднання кількох ускладнень і потребувала тривалого та неодноразового стаціонарного лікування (53,7%). Питома вага оперативного розродження становила 90%, з них у 16,2% випадків пологи ускладнились патологічною кровотратою. Кількість передчасних пологів становила 17,1%, при цьому перинатальні втрати становили 11,3%. Серед доношених новонароджених гіпотрофію І ст. мали 21,3% новонароджених, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС було у 17%.

Заключення. Вагітність, пологи та післяпологовий період у досліджуваного контингенту жінок перебігають зі значною частотою ускладнень, переважно поєднаних, що відбивається на перинатальних результатах та потребує подальшого вивчення даної проблеми і розроблення диференційованих алгоритмів антенатального спостереження.

Ключові слова: вагітність, ожиріння, екстракорпоральне запліднення, ускладнення, пологи, новонароджені.

Ожиріння – це одне із найпоширеніших хронічних захворювань у світі, що є результатом надмірного відкладення жирової тканини та порушення обміну речовин. Багаточисленні дослідження повідомляють про те, що ожиріння у жінок часто супроводжується порушенням овуляції, безплідністю, низькою частотою настання вагітності, втратою ембріона на ранніх термінах, вродженими вадами розвитку плода. У таких пацієнток спостерігається невелика кількість ооцитів та зниження ефективності лікування безплідності *in vitro* [3,9]. Збільшення кількості жінок з надмірною масою тіла, ожирінням і метаболічним синдромом призводить до того, що все частіше індукція суперовуляції у рамках програм до-

поміжних репродуктивних технологій (ДРТ) проводять на тлі наявних метаболічних порушень [1,4,10].

Багато авторів вважають, що ожиріння впливає на репродуктивну функцію не тільки за рахунок порушення механізмів регуляції овуляції. До інших механізмів належать комплексна дія психосоціальних факторів – і ожиріння, і безплідність супроводжуються депресивним синдромом, що зумовлює стресову гіперпролактинемію та відображається на нормальному рості і дозріванні преовуляторного фолікула, на овуляції і процесі дозрівання жовтого тіла, передімплантаційній підготовці ендометрія; прозапальні цитокіни, що секретуються жировою тканиною і рівень яких підвищується при ожирінні, мають не тільки прямий ембріотоксичний ефект, а також обмежують інвазію трофобласта, порушуючи його нормальне формування. Надмірна кількість прозапальних цитокінів призводить до локальної активації протромбінази і до тромбозу, інфаркту трофобласта, його відшарування і, в кінцевому результаті, раннього викидня [8, 14].

Новітніми дослідженнями виявлено, що основним патогенетичним механізмом, що зумовлює розвиток патологічних змін при ожирінні, за даними багатьох авторів, вважається інсулінорезистентність, наслідком якої є гіперінсулінемія. Вважають, що ключову роль при цьому відіграє продукція прозапального туморнекротичного фактора- α (ТНФ- α) і може бути причиною розвитку прееклампсії при ожирінні [12].

Сучасні зарубіжні клінічні дослідження повідомляють, що жінки з ожирінням піддаються підвищеному ризику викидня після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), що посилюється внаслідок високої поширеності синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Було також виявлено, що збільшення ІМТ призводить до низького рівня живонароджуваності та супроводжується більш високою частотою ранніх втрат вагітності серед жінок після застосування ДРТ [15].

Важливість моніторингу ожиріння у вагітних зумовлена тим, що у жінок із надмірною масою тіла спостерігаються різні ускладнення перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, вони часто народжують дітей з надмірною масою тіла або, навпаки, з гіпотрофією [11]. У жінок з надмірною масою тіла зростає частота плацентарної дисфункції, прееклампсії, багатоводдя. Пологи у даної групи пацієнток частіше супроводжуються слабкістю скорочувальної діяльності матки, дистресом плода, підвищеною кровотратою та розродженням шляхом кесарева розтину [2, 8].

При поєднанні ожиріння та застосування ДРТ ще більше зростає частота загрози невиношування вагітності, передчасних пологів, аномалій пологової діяльності, частоти оперативного розродження [5, 6]. Усе це позначається і на показниках перинатальної смертності, які є значно вищими, ніж у жінок з нормальною масою тіла, а при поєднанні ожиріння з іншою патологією кількість ускладнень значно зростає [13, 14].

Мета дослідження: вивчення структури та частоти розвитку ускладнень вагітності, пологів та перинатальних наслідків у жінок з безплідністю, вилікованою методом ЕКЗ, у поєднанні з ожирінням порівняно з вагітними з ЕКЗ та нормальною масою тіла і вагітними з ожирінням, що не мали безплідності в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз 221 історії вагітності й пологів у жінок, які знаходились на лікуванні й розроджені у відділенні патології вагітності і пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» у 2012–2016 рр.

Жінок було розподілено на чотири групи:

- до I групи увійшла 41 (18,5%) жінка, у яких вагітність настала після ЕКЗ на тлі ожиріння;
- до II групи увійшли 62 (28,1%) жінки, у яких вагітність настала після ЕКЗ, з нормальною масою тіла;
- до III групи увійшли 77 (34,8%) жінок, які завагітніли без застосування ДРТ на тлі ожиріння;
- до IV контрольної групи включено 41 (18,5%) вагітну з нормальною масою тіла, які не мали безплідності в анамнезі та яких було розроджено своєчасно.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента та методу кутового перетворення Фішера.

Обчислення отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 7,0. Розбіжності визначали як можливі при $p < 0,05$.

Кольпоцитологічне дослідження проведено із використанням фарбування піхвових мазків за поліхромним методом Шорра. Ураховували наступні числові індекси – індекс дозрівання (ІД), який представляє собою співвідношення трьох видів клітин піхвового епітелію: парабазальних – ПБ, проміжних – ПР та поверхневих – ПВ, виражене у відсотках; індекс каріопікнозу (ІК), який відповідає відсотку поверхневих клітин у кольпоцитогамі; індекс еозинофілії (ІЕ), який є відсотком поверхневих клітин із еозинофільно забарвленою цитоплазмою.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Одним із механізмів розвитку плацентарної дисфункції вважають результат неповної інвазії цитотрофобласта у спіральні артерії, внаслідок чого порушується їхня гестаційна перебудова, що проявляється порушенням адекватного матково-плацентарного кровообігу і призводить до гіперфузії та ішемії плаценти. Також прогресування гестації на тлі вогнищ хронічної інфекції та притаманної вагітності імуносупресії ще більше підвищує ризик розвитку плацентарної дисфункції (ПД), а також внутрішньоутробного інфікування плода, передчасного розриву амніотичних оболонок, невиношування й недоношування вагітності [7].

Щодо паритету – достовірної різниці між групами не виявлено. При цьому і в контрольній групі переважали першороділлі (73,2%), і у I групі перші пологи очікували 70,7% жінок, тільки серед жінок III групи переважали вагітні, у яких були пологи в анамнезі, – 51,9% (у контрольній тільки 26,8%; $p < 0,05$). Серед пацієнок, які народжували, у контрольній групі переважно були ті, які мали в анамнезі одні пологи, – 21,9%; у I групі – 24,4%; у II групі – 16,1%; у III групі – 67,5%.

Серед вагітних контрольної групи 90,9% мали в анамнезі термінові пологи (I група – 83,3%, II група – 70%, III група – 85%). Патологічні пологи шляхом кесарева розтину були у 5 (41,7%) жінок I групи, у 4 (40%) жінок II групи, у 9 (22,5%)

жінок III групи та в 1 (9,1%) вагітної контрольної групи. Серед жінок I групи, що вже народжували, мали в анамнезі передчасні пологи 16,7% (у контрольній – 9,1%).

Привертають увагу перинатальні втрати в анамнезі, що були у 2 (16,7%) жінок I групи, з них одна вагітність двійнею; у 3 (30%) жінок II групи та у 8 (20%) жінок III групи причиною стали передчасні пологи, що свідчить про глибокі порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів, які забезпечують розвиток і прогресування вагітності.

У повторнороділей контрольної групи характерним є оптимальний чотирирічний інтергенетичний інтервал, що забезпечує повне відновлення нутритивного статусу жінок між пологами.

У повторнороділей I групи характерним був великий інтергенетичний інтервал – понад 10 років – у 6 (50%) жінок, 4 (33,3%) – мали інтервал до 5 років, решта 2 (16,7%) – мали інтергенетичний інтервал у проміжку від 5 до 10 років.

У повторнороділей II групи інтергенетичний інтервал – понад 10 років – був в 1 жінки (10%), 6 (60%) жінок мали інтервал до 5 років, решта 3 (30%) жінки мали інтергенетичний інтервал у проміжку від 5 до 10 років.

У повторнороділей III групи характерним був великий інтергенетичний інтервал – понад 10 років – у 15 жінок (37,5%), 11 (27,5%) жінок мали інтервал до 5 років, решта 14 (35%) жінок мали інтергенетичний інтервал у проміжку від 5 до 10 років.

Збільшення інтергенетичного інтервалу відбулось внаслідок тривалого лікування безплідності, неодноразових спроб ЕКЗ, що становили більше трьох спроб у 6 жінок (14,6%) I групи та в 11 (17,7%) жінок II групи; а також за рахунок штучних (12,5% – у I групі та 27,8% – у контрольній групі), мимовільних абортів (37,2% – у I групі та 5,6% – у контрольній групі; $p < 0,05$), замерлої вагітності (33,3% – у I групі, 34,8% – у II групі та 5,6% – у контрольній групі; $p < 0,05$), позаматкової вагітності (у I групі – 20,8% і 11,2% – у контрольній групі). Таке напруження репродуктивних ресурсів вагітних I та II груп призводило до їхнього виснаження та зумовлювало патологічний перебіг кожної наступної вагітності.

Ураховуючи підвищений ризик розвитку ускладнень вагітності у жінок з ожирінням, що значно зростає у поєднанні з безплідністю та настанням вагітності після ЕКЗ, доцільним є ретельне антенатальне спостереження вагітних щодо ускладненого перебігу гестації, зокрема невиношування й недоношування вагітності, ПД, післяпологових ускладнень.

Серед вагітних I, II та III груп превалювало поєднання кількох ускладнень періоду гестації – у 25 (60,9%) вагітних I групи, неодноразового стаціонарного лікування потребували 22 (53,7%); у II групі поєднання кількох ускладнень періоду гестації спостерігалось у 49 (79%) вагітних, неодноразового стаціонарного лікування потребували 35 (56,5%); у III групі поєднання кількох ускладнень періоду гестації фіксували у 34 вагітних (44,2%), неодноразового стаціонарного лікування потребували 29 (37,7%).

Як свідчить проведений аналіз, у жінок I і II груп досліджувана вагітність достовірно частіше ускладнювалась загрозливими ранніми мимовільними абортими (41,5% – у I групі та 46,8% – у II групі, контрольна – 17,1%; $p < 0,05$), загрозою передчасних пологів (56,0% – у жінок I групи та 53,2% – у жінок II групи, контрольна – 14,6%, III група – 27,3%; $p < 0,05$), рецидивною загрозою переривання вагітності (58,5% – I група та 53,2% – II група, контрольна – 26,8%; $p < 0,05$), ПД (41,5% – I група, контрольна – 17,1% та III група – 14,3%; $p < 0,05$) та анемією (43,9% – I група, 69,4% – II група, контрольна – 19,5% та III група – 14,3%; $p < 0,05$), набряками вагітних (19,5% – I група, контрольна – 2,4% та III група – 5,2%; $p < 0,05$). Прояви ПЦН спостерігались у 19,5% вагітних I групи, у 29,1% вагітних II групи, у 23,4% III групи, тоді як серед жінок контрольної групи такої патології не було діагностовано.

Ускладнення теперішньої вагітності (за даними архіву), абс. число (%)

Показник	I група, n=41	II група, n=62	III група, n=77	Контрольна група, n=41
Загроза раннього МА	17 (41,5)*	29 (46,8)*	24 (31,2)	7 (17,1)
Загроза пізнього МА	7 (17,1)	20 (32,3)*	12 (15,6)	4 (9,7)
Загроза ПП	23 (56)*	33 (53,2)*	21 (27,3)**	6 (14,6)
Серкляж	2 (4,9)	5 (8,1)	8 (10,4)	-
Песарій	4 (9,8)	12 (19,4)	9 (11,7)	-
Серкляж і песарій	2 (4,9)	1 (1,6)	1 (1,3)	-
ПД	17 (41,5)*	20 (32,3)	11 (14,3)**	7 (17,1)
Маловоддя	4 (9,8)	4 (6,5)	6 (7,8)	1 (2,4)
Багатоводдя	5 (12,2)	10 (16,1)	9 (11,7)	4 (9,8)
Анемія	18 (43,9)*	43 (69,4)**	11 (14,3)**	8 (19,5)
Набряки вагітних	8 (19,5)*	7 (11,3)	4 (5,2) ^o	1(2,4)
Безсимптомна бактеріурія	4 (9,8)	4 (6,5)	9 (11,7)	2(4,9)
СЗРП	4 (9,8)	2 (3,2)	4 (5,2)	-
Ранній гестоз	5 (12,2)	4 (6,5)	4 (5,2)	3(7,3)
Гепатоз вагітних	3 (7,3)	2 (3,2)	-	-
Прееклампсія	4 (9,8)	4 (6,5)	10 (13)	-
АФС	2 (4,9)	4 (6,5)	4 (5,2)	-
Антенатальна загибель одного плода з двійні	3 (7,3)	-	-	-
Гестаційний цукровий діабет	1 (2,4)	2 (3,2)	3 (3,9)	-

Примітки: * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); ^o – статистично достовірні відмінності порівняно з I групою ($p < 0,05$); ** – статистично достовірні відмінності порівняно з II групою ($p < 0,05$).

Відомості щодо ускладнень досліджуваної вагітності у жінок представлено у табл. 1.

Однією з вагомих причин невиношування вагітності вважається прогестеронова недостатність. З огляду на це було вивчено у пацієток кількоцитологічні особливості піхвового епітелію. У 28 (68,3%) вагітних I групи, 39 (62,9%) вагітних II групи та 50 (64,9%) вагітних III групи була виявлена прогестеронова недостатність від середнього ступеня вираженості до значного; наявність парабазальних клітин, що може бути ознакою дистресу плода, спостерігалась у 8 (19,5%) жінок I групи, 20 (32,3%) жінок II групи та у 18 (23,4%) жінок III групи. У вагітних контрольної групи здебільшого ускладнена вагітність перебігала на тлі незначної прогестеронової недостатності (58,5%; $p < 0,05$).

У 34 (82,9%) породіль I групи, 52 (83,9%) породіль II групи та у 72 (93,5%) породіль III групи вагітність завершилася терміновими пологами, питома вага передчасних пологів у I групі жінок становила 7 (17,1%), у II групі – 10 (16,1%), у III групі – 5 (6,5%), причому екстремально передчасними пологи були у 3 (7,3%) жінок I групи та в 1 (1,6%) жінки II групи. Усі жінки контрольної групи народили своєчасно.

У жінок I групи спостерігався великий відсоток оперативного розродження шляхом кесарева розтину – 37 (90,2%) пологів (у контрольній – 5 (12,2%) та у III групі – 27 (32,1%); $p < 0,05$), серед яких 18 (48,7%) були ургентними. Основними показаннями були: ПРПО – 15 (40,5%) випадків, рубець на матці – 4 (10,8%), прееклампсія тяжкого ступеня – 2 (5,4%), вагітність двійнею – 2 (5,4%).

Спостерігався великий відсоток оперативного розродження шляхом кесарева розтину також у жінок II групи – 47 (75,8%) пологів (у контрольній – 5 (12,2%) та у III групі – 27 (35,1%); $p < 0,05$), серед яких 22 (46,8%) були ургентними. Основними показаннями були: ПРПО – 8 (17%) випадків, рубець на матці – 3 (6,4%), дистрес плода – 5 (10,6%), вагітність двійнею – 5 (10,6%), 1 (1,6%) випадок передчасного відшарування низько розташованої плаценти.

Спостерігався великий відсоток оперативного розродження шляхом кесарева розтину також і в III групі – 27 (35,1%) пологів (у контрольній – 5 (12,2%); $p < 0,05$), серед яких 10 (37%) були ургентними. Основними показаннями були: дистрес плода – 3 (11,1%) випадки, рубець на матці – 5 (18,5%), прееклампсія – 6 (22,2%), сидничне передлежання плода – 3 (11,1%), незрілість пологових шляхів – 1 (3,7%), клінічно вузький таз – 2 (7,4%), вагітність двійнею – 1 (3,7%).

Показаннями до планового кесарева розтину при доношеній вагітності були тривала безплідність, вагітність двійнею тощо. Також привертає увагу достовірне підвищення частоти передчасного розриву навколоплідних оболонок у жінок I (41,5%) та II (21%) груп (у контрольній – 4,8%; $p < 0,05$).

Післяпологовими ускладненнями стали 7 (17,1%) кровотечі під час пологів та у післяпологовий період у I групі, 6 (9,7%) – у II групі та 4 (5,2%) – у III групі, що ускладнились анемією тяжкого ступеня та потребували гемотрансфузій. Унаслідок кровотечі проведено надпихвову ампутацію матки без додатків в 1 (2,4%) породіллі у I групі, у 2 (3,2%) породіллі у II групи та в 1 (1,3%) породіллі у III групі.

Серед жінок I групи усього лише 4 (9,8%) народили через природні пологові шляхи, у II групі – 15 (24,2%) (у контрольній групі – 87,8%; $p < 0,05$). Серед жінок III групи 50 (64,9%) народили через природні пологові шляхи, причому з них 34 (68%) жінки мали фізіологічні пологи, патологічні – 16 (32%) жінок.

Епізіо-, перинеотомія були виконані в 1 (2,4%) жінки I групи, у 5 (8,1%) жінок II групи, у 14 (18,2%) жінок III групи та у 5 (12,2%) жінок контрольної групи. Ручна ревізія стінок порожнини матки була виконана у 2 (4,9%) жінок I групи, у 2 (3,2%) жінок II групи, у 9 (11,7%) жінок III групи та у 2 (4,9%) жінок контрольної групи. Під час кесарева розтину виконана консервативна міомектомія в 1 (2,4%) жінки I групи та у 8 (12,9%) жінок II групи.

Усього обстежені жінки I групи народили 53 новонароджених – 28 хлопчиків і 25 дівчаток, з них 12 двійнят; 49 (92,5%) – живими, 4 (7,5%) – мертвими та 2 (4,1%) із но-

Перинатальна захворюваність новонароджених, абс. число (%)

Показник	I група, n=49	II група, n=84	III група, n=79	Контрольна група, n=41
Здорові новонароджені	18 (36,7)*	32 (40)*	59 (74,7)**	37 (90)
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	8 (16,3)*	22 (27,5)*	8 (10,1)	1 (2,4)
ВВР	2 (4,1)	4 (5)	3 (3,8)	1 (2,4)
Гіпотрофія плода	10 (20,4)*	25 (31,3)*	5 (6,3)**	1 (2,4)
Недоношеність I ст.	5 (10,2)	9 (10,7)	2 (2,5)	-
Внутрішньоутробне інфікування	4 (8,2)	14 (17,5)*	2 (2,5)**	1 (2,4)

Примітки: * – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); ° – статистично достовірні відмінності порівняно з I групою ($p < 0,05$); ° – статистично достовірні відмінності порівняно з II групою ($p < 0,05$).

новонароджених померли після пологів (при вагітності двійнею – антенатальна асфіксія плода, зумовлена порушеннями кровообігу у судинах пуповини у 24–25 тиж першого плода, друга дитина померла інтранатально; при вагітності двійнею у 30 тиж гестації – антенатальна асфіксія, ЗРП III ступеня першого плода, асфіксія тяжкого ступеня другої дитини, яка померла у 1-у добу життя; одна дитина із двійні у терміні вагітності 34 тиж – тяжка асфіксія – померла у 1-у добу; інтранатальна загибель плода у 23–24 тиж вагітності – СЗРП II ступеня). Отже, перинатальні втрати у I групі становили 11,3%.

Обстежені жінки II групи народили 86 новонароджених – 39 хлопчиків і 47 дівчаток, з них 24 двійні; 84 (97,7%) – живими, 2 (2,3%) – мертвими та 4 (4,7%) із новонароджених померли після пологів. Отже, перинатальні втрати становили 7%.

Обстежені жінки III групи народили 79 новонароджених – 42 (53,2%) хлопчиків і 37 (46,8%) дівчаток, з них 2 (2,5%) двійнят; перинатальних втрат не було.

Середня маса тіла доношених новонароджених I групи становила $3481,0 \pm 60$ г, II групи – $2793,0 \pm 60$ г, III групи – $3322,8 \pm 60$ г, групи контролю – $3500,0 \pm 100$ г.

Серед усіх виписаних дітей I групи 36,7% та 40% новонароджених II групи були здоровими (90% – у контрольній та 74% – у III групі; $p < 0,05$). У структурі перинатальної захворюваності новонароджених у I та II групах переважали гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС – 16,3% та 27,5% відповідно (2,4% – у контрольній; $p < 0,05$), пренатальна гіпотрофія – 20,4% у I групі та 31,8% у II групі (2,4% – у контрольній та 6,3% – у III групі; $p < 0,05$) та внутрішньоутробне інфікування новонародженого – 7,5% у II групі (2,4% – у контрольній та 2,5% – у III групі; $p < 0,05$). Дані щодо цього представлені у табл. 2.

Особенности течения беременности и родов у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий на фоне ожирения (По данным ретроспективного анализа) И.А. Жабченко, О.Р. Сюдмак

Цель исследования: изучение структуры и частоты развития осложненной беременности, родов и перинатальных исходов у женщин с бесплодием, вылеченным методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в сочетании с ожирением по сравнению с беременными с ЭКО и нормальной массой тела и беременными с ожирением, не имевших бесплодия в анамнезе.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 221 истории беременности и родов женщин, которые находились на лечении и родоразрешении в отделении патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» в 2012–2016 гг.

Результаты. Подавляющее количество беременных с ЭКО на фоне ожирения является первородящими, имеют отягощенный акушерский анамнез, гормональные изменения в форме преимущественно прогестероновой недостаточности и хронические воспалительные процессы. Сочетание бесплодия, вылеченного путем ЭКО,

Поедану патологію у неонатальний період зареєстровано серед 19 (38,7%) новонароджених I групи, 29 (36,3%) новонароджених II групи та 11 (13,9%) новонароджених III групи.

Серед живих новонароджених I групи у стані асфіксії тяжкого ступеня народилися 10 (20,4%) немовлят, у II групі – 24 (28,6%) дитини (контрольна група – 2,4%; $p < 0,05$), з оцінкою за шкалою Апгар у 8–10 балів – 17 (34,7%) новонароджених I групи (контрольна група – 61,0%; $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

1. Переважна кількість вагітних з ЕКЗ на тлі ожиріння є першороділлями, мають обтяжений акушерський анамнез, гормональні зміни у формі переважно прогестеронової недостатності та хронічні запальні процеси.

2. Вагітність у жінок з ЕКЗ на тлі ожиріння перебігає на тлі тривалої рецидивної загрози переривання вагітності/передчасних пологів, при цьому кожна друга жінка мала поєднання кількох ускладнень і потребувала тривалого та неодноразового стаціонарного лікування.

3. Питома вага оперативного розродження становила 90%, з них у 16,2% випадків пологи ускладнилися патологічною кровотратою, анемією тяжкого ступеня та гемотрансфузією. Кількість передчасних пологів становила 17,1%, при цьому перинатальні втрати – 11,3%.

4. Серед живих новонароджених у стані асфіксії тяжкого ступеня народилися 10 (20,4%) немовлят, поєднана перинатальна захворюваність спостерігалась у 37,8% новонароджених.

5. Вагітність, пологи та післяпологовий період у такого контингенту жінок перебігають зі значною частотою ускладнень, переважно поєднаних, що відбивається на перинатальних результатах та потребує подальшого вивчення даної проблеми і розроблення диференційованих алгоритмів антенатального спостереження.

и ожирения в большинстве случаев сопровождается длительной угрозой прерывания беременности (48,8%), преждевременных родов (56%), плацентарной дисфункцией (41,5%), преждевременным разрывом околоплодных оболочек (41,5%), другими проблемами во время беременности, при этом каждая вторая женщина (58,5%) имела сочетание нескольких осложнений и требовала длительного и неоднократного стационарного лечения (53,7%). Удельный вес оперативного родоразрешения составил 90%, из них в 16,2% случаев роды осложнились патологической кровопотерей. Количество преждевременных родов составило 17,1%, при этом перинатальные потери составили 11,3%. Среди доношенных новорожденных гипотрофию I ст. имели 21,3% новорожденных, гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС было у 17%.

Заключение. Беременность, роды и послеродовой период у исследуемого контингента женщин протекают со значительной частотой осложнений, преимущественно сочетанных, что отражается на перинатальных результатах и требует дальнейшего изучения данной проблемы и разработки дифференцированных алгоритмов антенатального наблюдения.

Ключевые слова: беременность, ожирение, экстракорпоральное оплодотворение, осложнения, роды, новорожденные.

Peculiarities of pregnancy and delivery course in women after the application of assisted reproductive technologies against obesity

(Based on the retrospective analysis)

I.A. Zhabchenko, O.R. Sudmak

The objective: to study the structure and frequency of complications of pregnancy, deliveries and perinatal outcomes in three groups of women: women with infertility and obesity, treated by application of in vitro fertilization (hereinafter IVF), pregnant women after IVF application with normal body weight, and pregnant women on the background of obesity which did not have an infertility in past history.

Materials and methods. A retrospective analysis of 221 case histories of pregnancies and labors in women who were treated and gave birth in the Pregnancy and delivery pathology Department of SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Acad. O. M. Lukyanova of NAMS of Ukraine» for 2012 – 2016 years was carried out.

Results. The overwhelming majority of pregnant women after IVF on the background of obesity are primiparas, who have a complicated obstetric history, hormonal changes in the form of progesterone deficiency predominantly and chronic inflammatory processes.

Pregnancy with a combination of infertility, treated by the means of IVF application, and obesity, in most cases is accompanied by a long-term threat of termination of pregnancy (48,8%), threatening preterm deliveries (56%), placental dysfunction (41,5%), premature rupture of the amniotic membranes (41,5%), other problems during pregnancy, at the same time, every second woman (58,5%) had a combination of several complications, and required a long-term and repeated inpatient treatment (53,7%). The specific gravity of surgical delivery was 90%, and 16,2% of such deliveries were complicated by pathological blood loss. The number of preterm deliveries was 17,1%, with perinatal losses up to 11,3%. Among full-term newborns 21,3% of newborns had malnutrition of the I degree and 17% of them had hypoxic-ischemic lesion of CNS.

Conclusion. The course of pregnancy, delivery and the postpartum period in the studied contingent of women has a significant frequency of complications, mainly the coinciding ones, which affects on the consequences of perinatal outcomes and requires further study of this problem and the development of differentiated algorithms for antenatal observation.

Key words: pregnancy, obesity, in vitro fertilization, complications, delivery, newborn.

Сведения об авторах

Жабченко Ирина Анатольевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (093) 968-72-88, (067) 50-43-518. E-mail: izhab@ukr.net

Сюдмак Ольга Романовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (093) 968-72-88. E-mail: olya.23.06.89@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ахметов А.С. Ожирение – эпидемия XXI века / А.С. Ахметов // Терапевт. арх. – 2002. – Т. 74, № 10. – С. 5–7.
- Байрамова М.А. Оптимизация тактики ведения беременных с ожирением: Дис. ... канд. мед. наук. – 14.01.01. – М., 2012. – 132 с.
- Веропотвелян П.Н. Влияние ожирения на репродуктивную функцию: новый взгляд на решение старых проблем / П.Н. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко, Н.П. Веропотвелян // Жіночий лікар. – 2017. – № 1 (69). – С. 56–59.
- Вигівська Л.М. Етіопатогенетичні аспекти перебігу I триместра вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій / Л.М. Вигівська, Т.Р. Никонюк // Здоровье женщины. – 2017. – № 4 (120). – С. 98–101.
- Вигівська Л.М. Профілактика перинатальних ускладнень після допоміжних репродуктивних технологій / Л.М. Вигівська, В.О. Бенюк // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2015. – 2 (36). – С. 30–33.
- Гончарук Н.П. Оптимізація підходів до розродження жінок, які завагітніли після застосування лікувальних програм допоміжних репродуктивних технологій / Н.П. Гончарук, Н.Р. Ковида // Здоровье женщины. – 2017. – № 4 (120). – С. 123–125.
- Жабченко І.А. Особливості вагінального мікробіоценозу у вагітних та його корекція в разі дисбіотичних зсувів / І.А. Жабченко, Т.С. Черненко, Ю.В. Невишна, М.В. Похитун // Здоровье женщины. – 2011. – № 4. – С. 87–89.
- Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функции // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 2. – С. 43–51.
- Кузин А.И. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты / А.И. Кузин, Ю.А. Ленгин. – Челябинск: Издательство «ЗАО «Челябинская межрайонная типография», 2011. – 120 с.
- Кулаков В.И., Корнеева И.Е. Современные подходы к диагностике и лечению женского бесплодия // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 2. – С. 56–59.
- Chu S. Y. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis / S. Y. Chu, W. M. Callaghan, S. Y. Kim, C. H. Schmid et al. // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 6.
- Dietl J. Maternal obesity and complications during pregnancy / J. Dietl // J. Perinatal. Med. – 2005. – Vol. 33. – N2. – P. 100–105.
- Jevitt C. Pregnancy complicated by obesity: midwifery management / C. Jevitt // J. Midwifery Womens Health. – 2009, Nov.– Dec.; 54(6). – P. 445–451.
- Norman J.E. The adverse effects of obesity on reproduction / Reproduction // 2010. – 140(3). – P. 343–345.
- Péter Fedorcsák. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment / Péter Fedorcsák Per, Olav Dale Ritsa Storeng Gudvor, Ertzeid Sverre, BjerckeNan, Oldereid Anne K., Omland Thomas, Åbyholm Tom Tanbo // Human Reproduction. – Volume 19. – Issue 11. – November 2004. – P. 2523–2528.

Статья поступила в редакцию 26.06.2018

Гинекологическая помощь для подростков и молодых женщин с расстройствами пищевого поведения

Мнение комитета экспертов Американского колледжа акушеров и гинекологов

Номер 740 • Июнь 2018 г.

Комитет по охране здоровья подростков

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурпяк

Рекомендации и выводы

Американский колледж акушеров и гинекологов дает следующие рекомендации и делает выводы:

- Взрослые и подростки с расстройствами пищевого поведения могут иметь гинекологические проблемы или симптомы, включая нерегулярные менструации, аменорею, боль в области таза, атрофический вагинит и атрофию грудных желез.

- Хотя формальная диагностика и лечение расстройств пищевого поведения у подростков являются комплексными и не входят в практику большинства акушеров-гинекологов, важно, чтобы медицинские работники были знакомы с диагностикой и скринингом пациентов группы риска.

- Выявление факторов риска для расстройств пищевого поведения может помочь выявить пациентов, которые должны быть обследованы дополнительно.

- Поскольку расстройства пищевого поведения являются комплексными и влияют на психологическое и физическое здоровье, необходим мультидисциплинарный подход.

- Хотя акушеры-гинекологи и не должны лечить расстройства пищевого поведения, они должны быть знакомы с критериями, которые гарантируют немедленную госпитализацию для медицинской стабилизации.

- Восстановление массы тела – лучшее лечение низкой минеральной плотности костной ткани (МПК), вызванное неупорядоченной едой.

- Необходимы дальнейшие исследования для определения передовых методов лечения, включая лечение низкой МПК, нарушений менструального цикла и бесплодия.

- Американский колледж акушеров и гинекологов не рекомендует использовать исключительно комбинированные оральные контрацептивы (КОК) для лечения аменореи, связанной с расстройствами пищевого поведения.

Предпосылки

Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, пятое издание (DSM-V), определяет расстройства пищевого поведения как «постоянное нарушение питания или связанное с едой поведение, которое приводит к изменению потребления или усвоения пищи и значительно ухудшает физическое здоровье или психосоциальные функции». Когда DSM-V был опубликован в 2013 году, он расширил определения и число диагнозов, включив в себя пиканизм, расстройство жевания, расстройство, ограничивающее потребление пищи, нервную анорексию, нервную булимию, психогенное переедание и другие расстройства пищевого поведения (таблица 1) [1]. Правильная диагностика и классификация «расстройств пищевого поведения» важны, потому что прогноз течения и лечение могут значительно отличаться. Однако все расстройства пищевого поведения обычно включают нарушения питания и психического здоровья [2]. Это мнение экспертов сосредоточено на гинеко-

логических последствиях расстройств пищевого поведения среди подростков. Для целей настоящего документа термин «расстройство пищевого поведения» будет относиться к любым нарушениям приема пищи, как описано в DSM-V; когда данные и рекомендации относятся к конкретному типу расстройства пищевого поведения, это будет отмечено. В настоящее время большинство данных, связанных с гинекологическими последствиями, связаны с нервной анорексией.

Роль акушера-гинеколога

Крайне важно, чтобы акушер-гинеколог был знаком с расстройствами пищевого поведения. Хотя аменорея больше не является частью диагностических критериев для любого расстройства пищевого поведения [1], данные расстройства могут приводить к нарушениям менструального цикла, снижению МПК и нарушению репродуктивной функции, а также общего состояния. Гинеколог может сыграть определенную роль в выявлении и лечении расстройств пищевого поведения, а также консультировать по вопросам здоровья костной ткани, аменореи и контрацепции. Хотя формальная диагностика и лечение расстройств пищевого поведения у подростков являются комплексными и не входят в практику большинства акушеров-гинекологов, важно, чтобы медицинские работники были знакомы с диагностикой и скринингом пациентов группы риска. Задержка в диагностике и лечении может иметь катастрофические последствия, включая задержку роста, остановку полового созревания, повышенный риск переломов, структурные изменения мозга и смерть [2].

Распространенность и тренды расстройств пищевого поведения

Точная распространенность расстройств пищевого поведения неизвестна из-за различий в разных подгруппах населения и недавнего изменения диагностических критериев. Хотя возраст с пиковой заболеваемостью может варьироваться в зависимости от расстройства пищевого поведения, эти нарушения обычно возникают в подростковом возрасте. Однако данные расстройства были зарегистрированы у пациентов в возрасте 5 лет, а также среди женщин старшего и среднего возраста; поэтому этот диагноз следует рассматривать для женщин любого возраста [3, 4].

Исторически сложилось, что расстройства пищевого поведения считаются болезнью белых богатых женщин. Однако теперь очевидно, что этому подвержены женщины и мужчины всех расовых, этнических и социально-экономических категорий. В большом популяционном исследовании было обнаружено, что латиноамериканки, азиатки и индийские девочки сообщили о сходных, если не более, проблемах и поведении, связанных с массой тела, как и у белых девушек. Афро-американские девочки сообщили о самом низком уровне озабоченности [5]. Сообщается, что психогенное переедание, в частности, распространено в нескольких группах расовых меньшинств [6]. Гомосексуали-

Критерии диагностики расстройств пищевого поведения

Диагноз	Критерии
Пика	1. Употребление непитательных, непищевых веществ в течение не менее 1 месяца 2. Симптомы неуклонно прогрессируют 3. Не является частью культурно поддерживаемых или социально нормативных обычаев
Меризм	1. Повторное отрыгивание пищи в течение, как минимум, 1 месяца 2. Исключены желудочно-кишечные или другие расстройства 3. Не развивается одновременно с другим расстройством пищевого поведения
Расстройство избирательного питания	1. Избегание или ограничение приема пищи, приводящее к неспособности удовлетворить потребности организма в питательных веществах или энергии. Связан с одним (или более) из следующего: значительная потеря массы тела или недостаточное ее увеличение с возрастом; значительный дефицит питания; зависимость от питающей трубки или добавок; или выраженное вмешательство в психосоциальное функционирование 2. Не имеет отношения к культурной практике или доступности продуктов питания 3. Не из-за чрезмерной заботы о массе тела или форме тела 4. Не объясняется медицинскими или психическими расстройствами
Нервная анорексия	1. Ограничение потребления энергии по сравнению с требуемыми, что приводит к значительному уменьшению массы тела в контексте возраста, пола, траектории развития и физического здоровья. Значительно низкая масса тела, определяемая как масса тела, которая меньше минимально нормальной для детей и подростков, или меньше минимально ожидаемой 2. Интенсивный страх набрать вес, или стать толстым, или постоянное поведение, которое мешает увеличению массы тела при значительно малом ее показателе 3. Искаженное восприятие массы тела и физической формы
Булимия	1. Периодические эпизоды обжорства* 2. Повторяющееся несоответствующее компенсаторное поведение для предотвращения увеличения массы тела (например, самоиндуцированная рвота, злоупотребление слабительными или диуретиками, голодание, чрезмерная физическая нагрузка) 3. Приступы обжорства и неправильное компенсаторное поведение происходят в среднем не реже одного раза в неделю в течение 3 месяцев 4. Самооценка неоправданно зависит от формы и массы тела 5. Нарушение не происходит исключительно во время эпизодов нервной анорексии
Обжорство	1. Периодические эпизоды обжорства* 2. Еда потребляется: быстрее, чем обычно; пока не почувствуется дискомфорт; при отсутствии аппетита; в одиночку из-за смущения, чувства отвращения, депрессии или виновности в результате 3. Явно выраженное страдание от приступов обжорства 4. Обжорство происходит в среднем не реже одного раза в неделю в течение 3 месяцев 5. Не связано с компенсаторным поведением, для предотвращения увеличения массы тела
Другие расстройства питания или пищевого поведения	Симптомы расстройства питания или пищевого поведения, приводящие к клинически значимым проблемам, которые не отвечают полным критериям для любых нарушений, перечисленных выше. В качестве примера приведем атипичную нервную анорексию: соблюдаются все критерии нервной анорексии, за исключением того, что, несмотря на значительную потерю массы тела, вес отдельных лиц находится в пределах или выше нормального диапазона.
<i>Примечания:</i> * – Эпизод обжорства характеризуется следующим: 1) употреблением в дискретный период времени (например в течение 2-часового периода) количества пищи, которое определено больше, чем то, что большинство людей будет есть в аналогичный период времени при аналогичных обстоятельствах; 2) чувство отсутствия контроля процесса или количества еды во время эпизода (например, ощущение, что нельзя перестать есть или контролировать то, что или сколько есть).	
Данные Американской психиатрической ассоциации. Питание и расстройства пищевого поведения. В: Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам. 5-е изд. Вашингтон, округ Колумбия: Американская психиатрическая публикация; 2013. С. 329–54.	

сты, бисексуалы, транссексуалы находятся в группе риска для развития расстройств пищевого поведения. В целом, одна треть молодежи, которая идентифицирует себя как гомосексуалов, бисексуалов или гетеросексуалов с историей однополого сексуального контакта, сообщили о нездоровых попытках контролировать массу тела, таких, как голодание и использование слабительных или диетических таблеток [7]. Опрос студентов колледжей, которые идентифицируются как транссексуалы или которые сообщают о неуверенности в своей сексуальной ориентации, выявил более высокий риск расстройств пищевого поведения по сравнению с любой трансгендерной группой [8]. Еще одно исследование показало, что гомосексуалисты и бисексуальные подростки чаще сообщают об использовании слабительного, чем гетеросексуальные [9].

Признаки, симптомы и факторы риска

Взрослые и подростки с расстройствами пищевого поведения могут иметь гинекологические проблемы или симптомы, включая нерегулярные менструации, аменорею, боль в области таза, атрофический вагинит и атрофию грудных желез. В этом разделе рассматриваются некоторые из этих признаков, симптомов и факторов риска.

Нарушения менструального цикла

Хотя нарушения менструального цикла больше не являются частью диагностических критериев DSM-V для любого расстройства пищевого поведения, менструальный цикл считается важным критерием при диагностике у молодых женщин и подростков с расстройствами пищевого поведения. Подробная история пубертатного развития и менструального цикла имеет решающее значение и должна быть частью оцен-

Вставка 1. Опросник SCOFF *

Вы ощущаете себя больным, потому что чувствуете себя сытым?
 Вы беспокоитесь, что потеряли контроль над тем, сколько вы едите?
 Вы недавно потеряли больше одного стоуна (14 фунтов – 6,3 кг) за 3 месяца?
 Вы считаете себя полным, когда другие говорят, что вы слишком худы?
 Могли бы вы сказать, что пища доминирует над вашей жизнью?

Примечания: * – Один пункт для каждого «да»; оценка в 2 пункта указывает на вероятный случай нервной анорексии или булимии.

Перепечатано из Morgan JF, Reid F, Lacey JH. Опросник SCOFF: новый инструмент скрининга для расстройств пищевого поведения. West J Med 2000; 172: 164-5.

ки общего состояния здоровья всех подростков и молодых женщин [10]. Отсроченное половое созревание, аменорея и олигоменорея могут представлять собой симптомы у пациента с ранее не диагностированным расстройством пищевого поведения. Этиология менструальной дисфункции в этой группе связана с осью гипоталамус–гипофиз–яичники.

У пациентов с нервной анорексией истощение и уменьшение жировой массы в сочетании с низкими уровнями лептина и инсулиноподобного фактора роста-1 влияют на пульсирующую секрецию лютеинизирующего гормона [11]. Молодые женщины и подростки с расстройствами пищевого поведения и аменореей могут иметь раннюю или пульсирующую секрецию лютеинизирующего гормона, приводящую к гипогонадотропному гипогонадизму [12].

Пациенты с нервной булиимией также имеют менструальные нарушения. У некоторых пациентов с нервной булиимией может наблюдаться гипогонадотропная аменорея, как и у пациентов с нервной анорексией [13]. Было предположено наличие связи между нервной булиимией и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [14]. В исследовании с использованием теста для булимии Эдинбурга у пациентов с диагнозом СПКЯ были отмечены более высокие баллы [15, 16]. Возможно, что у пациентов с СПКЯ более вероятно наличие булимического поведения или у пациентов с нервной булиимией может наблюдаться повышенная чувствительность к андрогенам, что приводит к СПКЯ [15].

Изменение когнитивных способностей

Хотя большинство пациентов не сообщают о снижении концентрации внимания своему гинекологу, снижение когнитивной функции связано с нарушениями питания, особенно нервной анорексией. Обследование 66 молодых женщин, у которых диагностировали нервную анорексию в подростковом возрасте, показало значительные различия между группами в отношении вербальных способностей, когнитивной эффективности, быстроты чтения и счета по сравнению с теми, у кого в анамнезе не было расстройств пищевого поведения. Те, у кого была анорексия, показывали более слабые результаты в сравнении с контрольными группами пациентов во всех этих областях, а также у них проявлялись нарушения вербальной памяти [17]. Этиология когнитивного дефицита у пациентов, которые страдают аменореей, не определена; изменения в структуре мозга были выявлены, но недостаточно изучены [17]. Врач-гинеколог может спросить у пациента с подозрением на расстройство пищевого поведения (или ее родителей, или опекуна) во время первоначального осмотра, не замечает ли она нарушений концентрации внимания и памяти.

Факторы риска и связанные с ними условия

Распознавание факторов риска для расстройств пищевого поведения может помочь выявить пациентов, которые должны быть дополнительно обследованы. Поведение высокого риска включает:

- тяжелое диетическое ограничение (менее 500 ккал/сут);
- пропуски приема пищи для похудения;
- длительные периоды голодания;

- самоиндуцированную рвоту;
- использование диетических таблеток, слабительных средств или диуретиков;
- компульсивные и чрезмерные физические упражнения;
- социальную изоляцию;
- раздражительность;
- паническую боязнь набрать лишний вес;
- искажение образа тела [18].

Пациенты с перфекционистскими или обсессивно-личностными типами могут подвергаться повышенному риску расстройства пищевого поведения [19]. Занятие любым видом спорта также может быть фактором риска расстройств пищевого поведения. Для получения дополнительной информации о Триаде спортсменок-женщин см. Мнение Комитета АСОГ № 702, Триада спортсменки-женщины [20]. Просто спрашивая пациентку, как она относится к своей массе тела, что она ест и в каких количествах и сколько она тренируется, можно выявить пациентов группы риска. Родители также могут дать важную информацию о питании пациента.

Для скрининга на расстройство пищевого поведения были разработаны средства скрининга, такие, как опросник SCOFF (вставка 1). Пациенты должны пройти скрининг на другие расстройства психического здоровья (например депрессию и тревогу) и опрошены на наличие суицидальных мыслей [21]. Существует высокий риск суицида у людей с расстройствами пищевого поведения, особенно у тех, у кого диагностирована нервная анорексия [22]. Когда идентифицируется или допускается риск попытки самоубийства или нанесения себе серьезных увечий, подростка следует направлять в психиатрический отдел неотложной помощи для оценки специалистом по психиатрии. Акушер-гинеколог должен уведомить тех, кто должен следить, защищать и обеспечивать безопасность пациента, даже если это означает нарушение конфиденциальности. Это может включать предоставление родителям или опекунам информации для обеспечения безопасного хранения оружия или лекарств, которые могут быть доступны пациенту.

Гинекологи также должны знать, что пациенты могут узнать о том, как уменьшить массу тела, через веб-сайты и социальные сети [23]. Существует несколько каналов Twitter, страниц Instagram и веб-сайтов, посвященных развитию расстройств пищевого поведения [24]. Эти онлайн-сайты вряд ли вызовут расстройство пищевого поведения, но они способствуют созданию нездорового образа тела и могут стать препятствием для выздоровления.

Оценка

У пациентов с расстройством пищевого поведения могут проявляться различные признаки и симптомы. Для диагностики расстройств пищевого поведения полезны физический осмотр и лабораторные анализы.

Физикальный осмотр

Акушеры-гинекологи должны знать, что независимо от того, где показатель массы тела пациента или индекс массы тела (ИМТ) отклоняется от кривой роста, возможно наличие расстройства пищевого поведения. Быстрое уменьшение

Предлагаемая классификация степени недоедания для подростков и молодых людей с расстройствами пищевого поведения

Показатель	Степень недоедания		
	Слабая	Умеренная	Сильная
Процент медианного ИМТ	80-90%	70-79%	Менее 70%
Уменьшение массы тела	Более 10%	Более 15%	Более 20% в течение года или более 10% в течение полугода

массы тела или ее колебания могут быть первым признаком расстройства пищевого поведения. Наиболее частым проявлением у пациента с нервной анорексией является уменьшение массы тела, хотя ИМТ может оставаться в нормальном или избыточном диапазоне. В раннем пубертатном возрасте у пациентки может произойти относительное уменьшение массы тела, если она не сможет поддерживать ожидаемую траекторию повышения массы тела или ИМТ [25]. Пациенты с нервной булимией часто имеют нормальную или повышенную массу тела, что подчеркивает необходимость скрининга [1]. Несмотря на то что Центры по контролю и профилактике заболеваний и DSM-V используют ИМТ с менее чем пятым процентилем по возрасту в качестве отсечки для диагностики пациентов с недостаточной массой тела, пациенты с нарушениями питания, у которых ИМТ больше этого процентиля, могут также страдать от недоедания [1, 26].

Общество здоровья и медицины подростков определило систему классификации тяжести недоедания на основе ИМТ (таблица 2).

Первоначальная оценка должна включать жизненно важные признаки с ортостатическими свойствами. Особое внимание следует уделить повышению частоты пульса, поскольку оно может помочь выявить страдающую от недоедания сердечно-сосудистую систему и является ключевым показателем для госпитализации. Другие результаты физикального осмотра, которые могут свидетельствовать о самоиндуцированной рвоте, включают в себя порчу зубов, увеличение паротидных желез и признак Рассела (мозоли на костяшках кистей). Есть также несколько дерматологических признаков сильной нервной анорексии, включая ксероз (сухая кожа) и ланугоподобные волосы на теле [27].

Лабораторное тестирование

Все пациенты с подозрением на расстройство пищевого поведения должны пройти первоначальное лабораторное обследование, включающее следующие компоненты:

- полный анализ крови;
- измерение сывороточных электролитов;
- измерение уровня кальция, магния и глюкозы;
- тесты на функции печени;
- анализ мочи;
- измерение уровня тиротропина [25].

Обследование также должно включать электрокардиограмму. Если пациент имеет олигоменорею или аменорею, лабораторные исследования должны включать тест на беременность, уровни эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, тиреотропного гормона и уровень пролактина в сыворотке крови [20, 25].

Оценка минеральной плотности костей

Расстройства пищевого поведения могут влиять на здоровье костей. До 85% женщин с нервной анорексией имеют низкую МПК, при этом существует одно исследование, сообщающее, что риск переломов среди подростков с нервной анорексией на 59% выше, чем у ровесников из контрольной группы [28–30]. Пациенты с нервной булимией также имеют повышенный риск развития низкой МПК, хотя это проявляется не так часто и не с таким тяжелым течением, как у пациентов с нервной анорексией [31]. Опасен не только

повышенный риск серьезного перелома, но и возможная необратимость нанесенного ущерба [31]. Сообщалось о боли, физических ограничениях, уменьшении роста и постуральных дефектах [32].

Точный механизм аномальной минерализации костей у пациентов с расстройствами пищевого поведения, вероятно, многофакторный и связан не только с дисбалансом энергии, но также с дефицитом витамина D и кальция, гипогонадизмом, уменьшением уровня инсулиноподобного фактора роста-1, повышенным уровнем глюкокортикоидов, повышением воспалительных маркеров и снижением мышечной массы [31, 33]. Степень влияния на плотность костной ткани, скорее всего, определяется сроками и продолжительностью расстройства пищевого поведения [31]. Эффект может быть еще более сильным у подростков, потому что они теряют костную массу в то время, которое имеет решающее значение для нормального роста и развития костей.

Оценка МПК у подростков с расстройствами пищевого поведения должна проводиться с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) с использованием программного обеспечения, специфичного для определенного возраста [25, 34]. В большинстве исследований, оценивающих МПК у подростков, используются DXA всего тела или участков поясничного отдела позвоночника [28, 35, 36]. Конференция по детскому развитию Международного общества клинической денситометрии определяет остеопороз у детей как Z-показатель менее -2 в дополнение к наличию вторичных факторов риска, которые отражают краткосрочный риск потери и МПК [36]. Частота и показания для исследования состояния костной ткани у данной группы не установлены, но должны рассматриваться для пациентов с аменореей в течение 6–12 месяцев.

Подходы к лечению

Поскольку расстройства пищевого поведения являются комплексными и влияют на психологическое и физическое здоровье, необходим мультидисциплинарный подход. Все медицинские работники, ухаживающие за этими пациентами, должны сотрудничать и делать одни и те же четкие и последовательные назначения. Акушеры-гинекологи должны убедиться, что другие медицинские работники знают о гинекологическом лечении этих пациентов. Большинство команд включают в себя сотрудников первичной медико-санитарной помощи, диетолога и специалиста по поведенческому здоровью, имеющего опыт или знания по расстройствам пищевого поведения [19, 37]. В сельских районах или общинах, которые не имеют доступа к поставщикам медицинских услуг, обладающих опытом в лечении расстройств пищевого поведения, могут использоваться технологии телемедицины [38].

Лечение и восстановление

Существует несколько эффективных методов лечения пациентов с расстройствами пищевого поведения. Большинство пациентов могут успешно лечиться в амбулаторных условиях. Некоторые пациенты нуждаются в стационарном лечении, особенно при наличии неудавшихся попыток [25]. Точный план лечения зависит от вида расстройства питания и индивидуума, но может включать в себя семейную терапию, ког-

Вставка 2. Показания для госпитализации у подростков с расстройством пищевого поведения

Одна или несколько из следующих причин оправдывают госпитализацию:

1. Масса тела меньше либо равна 75% от среднего показателя массы тела для данного возраста и пола
2. Обезвоживание
3. Электролитные нарушения (гипокалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия)
4. Нарушения в ЭКГ (например удлинений интервал QTc или тяжелая брадикардия)
5. Физиологическая нестабильность:
 - сильная брадикардия (сердечный ритм менее 50 ударов в 1 минуту в дневное время, менее 45 ударов в 1 минуту ночью);
 - гипотония (менее 90/45 мм рт.ст.)
 - гипотермия (температура тела менее 96 градусов по Фаренгейту – 35,6 градусов Цельсия);
- ортостатическое увеличение пульса (более 20 ударов в 1 минуту) или снижение артериального давления (более 20 мм рт.ст. систолическое или более 10 мм рт.ст. диастолическое)
6. Остановка роста и развития
7. Отказ от амбулаторного лечения
8. Категорический отказ от пищи
9. Неконтролируемое самоочищение
10. Острые медицинские осложнения недоедания (например обмороки, судороги, сердечная недостаточность, панкреатит и т.д.)
11. Сопутствующие психиатрические или медицинские состояния, которые делают невозможным или ограничивают соответствующее амбулаторное лечение (например, тяжелая депрессия, суицидальные мысли, обсессивно-компульсивное расстройство, сахарный диабет 1-го типа)

Модифицировано из Golden NH, Katzman DK, Sawyer SM, Ornstein RM, Rome ES, Garber AK, et al. Позиция Общества здоровья и медицины подростков: медицинское лечение расстройств пищевого поведения у подростков и молодых людей. Общество здоровья и медицины подростков. J Adolesc Health 2015; 56: 121-5.

нитивную поведенческую терапию и редко – лекарственную терапию. В дополнение к питанию планы лечения должны касаться любых основных психических расстройств. Хотя акушер-гинеколог не должен лечить расстройства пищевого поведения, он должен быть знаком с критериями, которые гарантируют немедленную госпитализацию для медицинской стабилизации (вставка 2). Для пациентов с риском расстройства пищевого поведения, которые не отвечают критериям немедленной госпитализации, акушер-гинеколог должен обеспечить направление к необходимому специалисту.

Восстановление массы тела

Основой лечения для каждого расстройства пищевого поведения является нормализация структуры питания. Восстановление массы тела является основной целью терапии для нервной анорексии и обязательным условием для возобновления менструаций и улучшения МПК. Предпочтительно, чтобы работник первичной медико-санитарной помощи, лечащий расстройства пищевого поведения пациента, а не акушер-гинеколог, был тем, кто взвешивает пациента, потому что сам факт взвешивания может провоцировать большую и нанести ущерб ее выздоровлению.

Если необходимо определить массу тела пациента, следует принять меры предосторожности, чтобы гарантировать, что пациент не может повлиять на результат (например, пациент должен быть взвешен после опорожнения, раздет или носить только сорочку), или не мог увидеть результат (например, показания должны быть невидимыми для пациента), или и то, и другое. Поскольку большинство данных демонстрируют возобновление менструаций с возвратом к нормальной массе тела, возобновление менструаций у пациентки используется для отслеживания ее прогресса и связано с улучшением МПК [33, 39]. Точный ИМТ и интервал времени между восстановлением массы тела и началом менструаций являются переменными [11, 40].

Восстановление массы тела – лучшее лечение для низкой МПК, вызванное неупорядоченной едой. В большом систематическом обзоре было обнаружено девять исследований высокого качества, которые показали улучшение МПК с увеличением массы тела или восстановлением ее у пациентов с анорексией по данным DXA. Хотя в том же обзоре сообщается о восьми исследованиях, которые не показали улучшения, при этом исследования классифицированы

как беспристрастные и среднего качества [28]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что увеличение массы тела без восстановления менструаций не улучшает МПК [33, 39]. Однако даже у пациентов, у которых менструации возобновляются, уровень МПК может не восстанавливаться полностью до нормального уровня [41].

Для пациентов с низкой МПК можно рекомендовать назначение кальция (1000–1300 мг в день) и витамина D (600 международных единиц в день); однако нет никаких доказательств того, что добавка витамина улучшает МПК [42]. У пациента должен быть проверен уровень 25-ОН-D₃, и если он составляет менее 30 нг/мл, пациенту следует назначать витамин D дополнительно в течение 6–8 недель по 2000 международных единиц ежедневно или 50 000 международных единиц в неделю [39]. Отсутствуют данные об использовании бифосфонатов у подростков с расстройствами пищевого поведения; поэтому использование бифосфонатов в этой категории не рекомендуется [33].

Медицинское лечение и контрацепция

Наиболее результативная терапия для лечения аменореи и МПК, помимо восстановления массы тела, неизвестна. Альтернативные комбинации гормонов могут играть определенную роль в будущем, хотя в настоящее время недостаточно данных для поддержки такого подхода.

Гормональное лечение аменореи

По согласованию с Американской академией педиатрии и общественного здоровья и медицины подростков Американский колледж акушеров и гинекологов рекомендует не использовать исключительно комбинированные оральные контрацептивы (КОК) для лечения аменореи, связанной с расстройствами пищевого поведения [25, 33]. Исследования, связанные с КОК, не установили улучшение МПК у пациентов с нервной анорексией [25, 33]. Кроме того, КОК приводят к появлению менструальных кровотечений, а в данном случае восстановление менструации нельзя использовать в качестве критерия клинического прогресса или улучшения пищевого поведения пациента.

Предупреждение беременности

Для сексуально активных пациентов с расстройствами пищевого поведения необходимо индивидуальное консуль-

тирование по вопросам контрацепции. Показатели фертильности среди пациентов с нервной анорексией обсуждаются в литературе, но понятно, что пациенты с расстройствами пищевого поведения могут забеременеть. Беременность у пациентов с расстройством пищевого поведения несет в себе риски, включая небольшую окружность головы плода и повышенную вероятность послеродовой депрессии и приступов тревожности после родов [14].

Некоторые исследования показывают, что у пациенток с нервной анорексией чаще бывает незапланированная беременность и имеет место более высокий уровень аборт [43, 44]. Сообщалось о более высоких показателях неиспользования противозачаточных средств или неправильном использовании, использовании менее эффективных методов контрацепции и о прекращении приема препарата среди женщин с симптомами нарушений психического здоровья (например депрессия и тревожность) по сравнению с бессимптомными женщинами [45]. Консультирование по всем методам, в том числе обратимым методам контрацепции длительного действия, является хорошим подходом к принятию решений для выбора контрацептивов.

Медроксипрогестерона ацетат не только влияет на характер менструаций, но также может приводить к уменьшению МПК [46], и поэтому должен использоваться с осторожностью у пациентов с нервной анорексией. Однако эти неблагоприятные эффекты должны быть сбалансированы с риском незапланированной беременности. Все гормональные контрацептивы, в том числе КОК, препараты прогестерона, имплантаты этаногестрола и содержащие левоноргестрел внутриматочные системы (ВМС), могут привести к регулярному кровотоку, нерегулярным менструациям или аменорее, тем самым маскируя возобновление спонтанных менструаций. Преимущества медных ВМС в том, что они эффективны, долго действуют и не влияют на характер менструаций. Если пациент выбирает КОК или другой метод, который маскирует возобновление менструаций, могут понадобиться другие кри-

терии для отслеживания клинического улучшения или прогрессирования расстройства пищевого поведения.

Независимо от выбранного метода, всем пациентам следует рекомендовать постоянное использование презервативов (использование двойного метода) и регулярное тестирование на инфекции, передаваемые половым путем.

Новые методы лечения

Использование гормональной заместительной терапии было исследовано у подростков и молодых женщин, хотя большая часть информации основана на небольших исследованиях. Показано, что трансдермальный эстроген, полученный в физиологических дозах, в сочетании с циклическим прогестероном увеличивает МПК у подростков с нервной анорексией [47]. В другом исследовании, где принимали участие 80 девочек-подростков и женщин (13–27 лет) с нервной анорексией, дегидроэпиандростерон, назначаемый в сочетании с эстрогеном ежедневно в течение 3 месяцев, а затем КОК в течение 15 месяцев поддерживали МПК в течение 18-месячного периода исследования [48]. Инсулиноподобный фактор роста-1, сам по себе или в сочетании с КОК, также увеличивал МПК [49].

Точные дозы и комбинации еще предстоит определить, но, возможно, альтернативная гормональная терапия может сыграть в будущем свою роль в сохранении минеральных свойств костей у подростков с расстройствами пищевого поведения. Необходимы дополнительные исследования для формирования о будущих вариантах лечения.

ВЫВОДЫ

Акушеры-гинекологи могут обеспечить важные аспекты лечения подростков с расстройствами пищевого поведения – от диагностики до лечения аменореи и контрацепции. Необходимы дальнейшие исследования для определения передовых методов лечения, включая лечение низкой МПК, нарушений менструального цикла и профилактики нежелательной беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- American Psychiatric Association. Feeding and eating disorders. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013:329–54.
- Golden NH, Katzman DK, Kreipe RE, Stevens SL, Sawyer SM, Rees J, et al. Eating disorders in adolescents: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2003;33:496–503.
- Pinhas L, Morris A, Crosby RD, Katzman DK. Incidence and age-specific presentation of restrictive eating disorders in children: a Canadian Paediatric Surveillance Program study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:895–9.
- Micali N, Martini MG, Thomas JJ, Eddy KT, Kothari R, Russell E, et al. Lifetime and 12-month prevalence of eating disorders amongst women in mid-life: a population-based study of diagnoses and risk factors. *BMC Med* 2017;15:12.
- Neumark-Sztainer D, Croll J, Story M, Hannan PJ, French SA, Perry C. Ethnic/racial differences in weight-related concerns and behaviors among adolescent girls and boys: findings from Project EAT. *J Psychosom Res* 2002;53: 963–74.
- Jennings KM, Kelly-Weeder S, Wolfe BE. Binge eating among racial minority groups in the United States: an integrative review. *J Am Psychiatr Nurses Assoc* 2015;21: 117–25.
- Hadland SE, Austin SB, Goodenow CS, Calzo JP. Weight misperception and unhealthy weight control behaviors among sexual minorities in the general adolescent population. *J Adolesc Health* 2014;54:296–303.
- Diemer EW, Grant JD, Munn-Chernoff MA, Patterson DA, Duncan AE. Gender identity, sexual orientation, and eating-related pathology in a national sample of college students. *J Adolesc Health* 2015;57:144–9.
- Austin SB, Nelson LA, Birkett MA, Calzo JP, Everett B. Eating disorder symptoms and obesity at the intersections of gender, ethnicity, and sexual orientation in US high school students. *Am J Public Health* 2013;103:e16–22.
- Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. Committee Opinion No. 651. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2015;126:e143–6.
- Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and its associated endocrinopathy in young people. *Horm Res Paediatr* 2016; 85:147–57.
- Boyar RM, Katz J, Finkelstein JW, Kapen S, Weiner H, Weitzman ED, et al. Anorexia nervosa. Immaturity of the 24-hour luteinizing hormone secretory pattern. *N Engl J Med* 1974;291:861–5.
- Resch M, Szendei G, Haasz P. Bulimia from a gynecological view: hormonal changes. *J Obstet Gynaecol* 2004;24: 907–10.
- Kimmel MC, Ferguson EH, Zerwas S, Bulik CM, Meltzer-Brody S. Obstetric and gynecologic problems associated with eating disorders. *Int J Eat Disord* 2016;49:260–75.
- Naessens S, Carlstrom K, Garoff L, Glant R, Hirschberg AL. Polycystic ovary syndrome in bulimic women—an evaluation based on the new diagnostic criteria. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:388–94.
- McCluskey S, Evans C, Lacey JH, Pearce JM, Jacobs H. Polycystic ovary syndrome and bulimia. *Fertil Steril* 1991; 55:287–91.
- Chui HT, Christensen BK, Zipursky RB, Richards BA, Hanratty MK, Kabani NJ, et al. Cognitive function and brain structure in females with a history of adolescent-onset anorexia nervosa. *Pediatrics* 2008;122:e426–37.
- Golden NH, Schneider M, Wood C. Preventing obesity and eating disorders in adolescents. Committee on Nutrition, Committee on Adolescence, Section on Obesity. *Pediatrics* 2016;138:e20161649.
- Lock J, La Via MC. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with eating disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:412–25.
- Female athlete triad. Committee Opinion No. 702. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;129:e160–7.
- Mental health disorders in adolescents. Committee Opinion No. 705. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;130:e32–41.
- Kostro K, Lerman JB, Attia E. The current status of suicide and self-injury in eating disorders: a narrative review. *J Eat Disord* 2014;2:19.
- Peebles R, Wilson JL, Litt IF, Hardy

- KK, Lock JD, Mann JR, et al. Disordered eating in a digital age: eating behaviors, health, and quality of life in users of websites with pro-eating disorder content. *J Med Internet Res* 2012;14:e148.
24. Gale L, Channon S, Larner M, James D. Experiences of using pro-eating disorder websites: a qualitative study with service users in NHS eating disorder services. *Eat Weight Disord* 2016;21:427–34.
25. Rosen DS. Identification and management of eating disorders in children and adolescents. *American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence. Pediatrics* 2010; 126:1240–53.
26. Centers for Disease Control and Prevention. About child and teen BMI. Atlanta (GA): CDC; 2015.
27. Strumia R. Eating disorders and the skin. *Clin Dermatol* 2013;31:80–5.
28. El Ghoch M, Gatti D, Calugi S, Vianina O, Bazzani PV, Dalle Grave R. The association between weight gain/restoration and bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa: a systematic review. *Nutrients* 2016;8:e769.
29. Fazeli PK, Klibanski A. Bone metabolism in anorexia nervosa. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:82–9.
30. Faje AT, Fazeli PK, Miller KK, Katzman DK, Ebrahimi S, Lee H, et al. Fracture risk and areal bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2014;47:458–66.
31. Solmi M, Veronesi N, Correll CU, Favaro A, Santonastaso P, Caregari L, et al. Bone mineral density, osteoporosis, and fractures among people with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2016;133: 341–51.
32. Donaldson AA, Gordon CM. Skeletal complications of eating disorders. *Metabolism* 2015;64:943–51.
33. Golden NH, Katzman DK, Sawyer SM, Ornstein RM, Rome ES, Garber AK, et al. Update on the medical management of eating disorders in adolescents. *J Adolesc Health* 2015;56:370–5.
34. Golden NH, Abrams SA. Optimizing bone health in children and adolescents. *Committee on Nutrition. Pediatrics* 2014;134:e1229–43.
35. Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol* 2007;37:21–31.
36. Misra M, Golden NH, Katzman DK. State of the art systematic review of bone disease in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2016;49:276–92.
37. Findlay S, Pinzon J, Taddeo D, Katzman D. Family-based treatment of children and adolescents with anorexia nervosa: guidelines for the community physician. *Paediatr Child Health* 2010;15:31–40.
38. Health disparities in rural women. *Committee Opinion No. 586. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 2014;123:384–8.
39. Golden NH, Katzman DK, Sawyer SM, Ornstein RM, Rome ES, Garber AK, et al. Position paper of the Society for Adolescent Health and Medicine: medical management of restrictive eating disorders in adolescents and young adults. *Society for Adolescent Health and Medicine. J Adolesc Health* 2015;56:121–5.
40. Golden NH, Jacobson MS, Sterling WM, Hertz S. Treatment goal weight in adolescents with anorexia nervosa: use of BMI percentiles. *Int J Eat Disord* 2008;41:301–6.
41. Herzog W, Minne H, Deter C, Leidig G, Schellberg D, Wuster C, et al. Outcome of bone mineral density in anorexia nervosa patients 11.7 years after first admission. *J Bone Miner Res* 1993;8:597–605.
42. Winzenberg TM, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD006944. DOI: 10.1002/14651858.CD006944.pub2.
43. Bulik CM, Hoffman ER, Von Holle A, Torgersen L, Stoltenberg C, Reichborn-Kjennerud T. Unplanned pregnancy in women with anorexia nervosa. *Obstet Gynecol* 2010;116:1136–40.
44. Micali N, dos-Santos-Silva I, De Stavola B, Steenweg-de Graaff J, Jaddoe V, Hofman A, et al. Fertility treatment, twin births, and unplanned pregnancies in women with eating disorders: findings from a population-based birth cohort [published erratum appears in *BJOG* 2015;122: 892]. *BJOG* 2014;121:408–16.
45. Hall KS, Steinberg JR, Cwiak CA, Allen RH, Marcus SM. Contraception and mental health: a commentary on the evidence and principles for practice. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:740–6.
46. Kaunitz AM, Darney PD, Ross D, Wolter KD, Speroff L. Subcutaneous DMPA vs. intramuscular DMPA: a 2-year randomized study of contraceptive efficacy and bone mineral density. *Contraception* 2009;80:7–17.
47. Misra M, Katzman D, Miller KK, Mendes N, Snelgrove D, Russell M, et al. Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res* 2011;26:2430–8.
48. DiVasta AD, Feldman HA, Beck TJ, LeBoff MS, Gordon CM. Does hormone replacement normalize bone geometry in adolescents with anorexia nervosa? *J Bone Miner Res* 2014;29:151–7.
49. Grinspoon S, Thomas L, Miller K, Herzog D, Klibanski A. Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2883–91.

Менеджмент болевого синдрома после родов

Мнение комитета экспертов Американского колледжа акушеров и гинекологов

Номер 742 • Июль 2018 г.

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурпак

Рекомендации

Американский колледж акушеров и гинекологов дает следующие рекомендации:

- Боль может повлиять на способность женщины заботиться о себе и о своем ребенке. Нефармакологическая и фармакологическая терапия являются важными компонентами менеджмента послеродовой боли.

- Из-за изменчивости типов и интенсивности боли у женщин в ранний послеродовой период, а также ввиду опасений, что 1 из 300 пациенток, получавших опиоиды после родов методом кесарева сечения, станет постоянным потребителем опиоидов, поэтапный подход с использованием мультимодальных сочетаний агентов может помочь акушерам-гинекологам и другим акушерским службам эффективно индивидуализировать менеджмент боли у женщин в послеродовой период.

- Для послеоперационной боли стандартные пероральные и парентеральные анальгетические адьюванты включают ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды и препараты, которые содержат опиоиды в комбинации с ацетаминофеном или НПВП.

- Парентеральные или пероральные опиоиды должны быть зарезервированы для лечения боли высокой интенсивности, когда анальгезия из комбинации нейроаксиальных опиоидов и неопиоидных вспомогательных веществ становится неадекватной.

- Общий подход к принятию решений о назначении опиоидных препаратов после выписки может оптимизировать контроль боли, одновременно уменьшая количество неиспользованных опиоидных таблеток.

- Если препарат, содержащий кодеин, выбран для лечения боли в послеродовой период, риски и преимущества лечения, включая обучение пациентов распознаванию признаков токсичности, должны быть обговорены с семьей.

- Независимо от выбранного лекарственного средства, разумно рассказать женщинам, которым назначают опиоидные анальгетики, о риске депрессии центральной нервной системы у женщины и ребенка. Продолжительность использования рецептов на опиаты должна быть ограничена самым коротким возможным курсом, ожидаемым для лечения острой боли.

Введение

Боль и усталость являются наиболее распространенными проблемами, о которых сообщали женщины в ранний послеродовой период. Боль может повлиять на способность женщины заботиться о себе и о своем ребенке. При отсутствии лечения боль связана с риском более широкого применения опиоидов, послеродовой депрессии и развития стойкой боли [1].

Поэтапный подход с использованием мультимодальной комбинации агентов (то есть использование двух или более обезболивающих препаратов, которые имеют разные механизмы действия) позволяет акушерам-гинекологам индивидуализировать менеджмент боли у женщин в послеродовой период. Это важно из-за изменчивости типов и интенсивности боли у женщин в ранний послеродовой период, а также ввиду опасений, что 1 из 300 пациенток, получавших опиоиды

после родов методом кесарева сечения, станет постоянным потребителем опиоидов [2]. Нефармакологическая и фармакологическая терапия являются важными компонентами менеджмента послеродовой боли. Поскольку 81% женщин в Соединенных Штатах начинают грудное вскармливание в послеродовой период [3], важно учитывать влияние предписанных лекарств на мать и ребенка.

Поэтапный мультимодальный подход

В 1986 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) ввела ступенчатую систему обезболивания для менеджмента боли при раке. Этот трехуровневый подход был первой попыткой менеджмента боли путем сопоставления обезболивающей эффективности с тяжестью боли [4]. Этот подход может быть адаптирован для менеджмента боли после родов. Первый этап включает неопиоидные анальгетики (например, ацетаминофен или нестероидные противовоспалительные лекарственные средства [НПВП]), на втором этапе добавляют более мягкие опиоиды (например, кодеин, гидроксон, оксикодон, трамадол, пероральный морфин), а на третьем этапе используются более сильные опиоиды (например парентеральный морфин, гидроморфон, фентанил). Опиоиды различаются в отношении фармакокинетических эффектов, таких, как период полувыведения, а также активных и неактивных метаболитов. Принимая во внимание эти фармакокинетические свойства, когда боль не может быть адекватно управляема с помощью неопиоидных препаратов первого этапа, предпочтительными являются более мягкие опиоиды короткого действия. Ступенчатая система обезболивания ВОЗ эффективна для лечения боли, связанной с раком, и была широко принята в качестве основы для менеджмента боли, не связанной с раком, несмотря на отсутствие убедительных доказательств эффективности при лечении острой боли [5]. Тем не менее, основной принцип поэтапного подхода анальгетической ступенчатой системы ВОЗ может быть полезной основой для менеджмента боли в послеродовой период – опиоиды используются только тогда, когда это необходимо.

С момента введения анальгетической ступенчатой системы ВОЗ физиологические механизмы боли стали более понятны, и появились новые препараты и методы лечения боли. Теперь известно, что боль является многофакторным состоянием [5]. Мультимодальная анальгезия использует препараты, которые имеют разные механизмы действия, которые усиливают анальгетический эффект. Если опиоиды включены в схему, то мультимодальный режим, используемый в поэтапном подходе, позволяет вводить более низкие дозы [6, 7].

Аналогичным образом, улучшенное восстановление после применения хирургических протоколов для менеджмента послеоперационного периода в случае кесарева сечения может способствовать сокращению продолжительности госпитализации [8]. Три компонента, которые обычно включаются в понятие улучшенного восстановления после применения хирургических протоколов для менеджмента послеоперационного периода в случае кесарева сечения:

- 1) раннее пероральное потребление,
- 2) мобилизация,
- 3) удаление мочевого катетера [8].

Вагинальные роды

Наиболее распространенными источниками боли в первые дни после вагинальных родов являются нагрубание грудных желез, сокращения матки и перинеальные разрывы. Нефармакологические процедуры, такие, как охлаждающие пакеты и увеличение частоты кормления грудью, как правило, достаточны для менеджмента нагрубания грудных желез, связанного с началом лактации. При необходимости можно использовать мягкие анальгетики, обладающие противовоспалительным эффектом.

Менеджмент при боли в сосках начинается с тщательной оценки прикуса младенца, правильной техники прикладывания и наличия достаточного количества молока у женщины. Хотя безалкогольный ланолин исторически был рекомендован для лечения боли сосков или при их травмах, однако систематический обзор не нашел доказательств того, что какое-либо конкретное местное лечение превосходит отсутствие лечения или применение грудного молока [9]. Следует отметить, что недавнее рандомизированное контролируемое исследование показало, что применение дополнительной защиты для соска более эффективно при лечении травмы и уменьшения боли, чем применение ланолина, который необходимо вытереть перед кормлением [10]. Потенциальные причины постоянной боли, связанной с грудным вскармливанием, многочисленны, и необходима тщательная оценка факторов как материнских, так и младенческих [11].

Маточные сокращения чаще встречаются у многодетных женщин и чаще всего возникают во время грудного вскармливания в первые дни после родов. Использование согревающих накладок, нанесенных на живот, может облегчить этот дискомфорт. Нестероидные противовоспалительные препараты более эффективны, чем ацетаминофен. Данные о применении опиоидов для облегчения маточных сокращений убедительны [12, 13].

Боль в области промежности можно лечить с помощью нефармакологических местных средств, местных анестетиков или пероральных анальгетиков. Несколько исследований, в которых сравнивались местные анестетики, не нашли убедительных доказательств того, что эти агенты уменьшают боль лучше, чем плацебо, или уменьшают использование дополнительной аналгезии [14].

Пакеты со льдом или пакеты с холодным гелем могут быть полезны для уменьшения отеков промежности в первые 24 часа. Имеются лишь ограниченные данные, подтверждающие эффективность местных методов охлаждения (пакеты льда, холодные гелевые упаковки, холодные или ледяные ванны), применяемых к промежности после родов для облегчения боли. Мета-анализ показал, что охлаждающие пакеты, применяемые в течение 10–20 минут, улучшали перинеальную аналгезию через 24–72 часа после родов (относительный риск – 0,61; 95% ДИ: 0,41–0,91) по сравнению с плацебо [15].

Геморрой может стать отечным и подвергнуться травматизации из-за потуг во время второго периода родов. Местное применение вяжущих, стероидных или обезболивающих кремов может уменьшить симптомы геморроя, вызвав вазоконстрикцию, уменьшение отеков или зуда соответственно. Несмотря на широкое использование этих агентов, ни одно рандомизированное исследование не продемонстрировало их эффективности [16]. Длительное использование стероидного крема следует избегать из-за атрофических эффектов, которые эти агенты оказывают на кожу.

В большинстве исследований по эффективности пероральных анальгетиков для менеджмента послеродовой боли оценивались медикаменты с различными механизмами действия для определения сравнительной эффективности с использованием методики однократной дозы. Одна доза ацетаминофена (500–1000 мг) или НПВП снимает боль лучше, чем плацебо [17, 18].

Хотя доказательства не являются сильными, НПВП оказываются более эффективными, чем ацетаминофен, через 4 часа после родов (относительный риск – 1,54; 95% ДИ: 1,07–2,22), но нет существенной разницы в эффекте через 6 часов после родов [18]. Поскольку НПВП имеют предел обезболивающей и противовоспалительной эффективности, увеличение дозы не улучшает аналгезию и увеличивает риск неблагоприятных эффектов [19–21]. Нестероидные противовоспалительные препараты связаны с желудочно-кишечными осложнениями, такими, как диспепсия, язва и желудочно-кишечные кровотечения, и могут быть связаны с повышенным артериальным давлением, хотя последние данные ставят под сомнение связь между НПВП и гипертонией [22, 23].

Когда стандартная доза НПВП недостаточно эффективна, мультимодальный подход к обезболиванию, который использует НПВП, ацетаминофен и – при необходимости – мягкий опиоид, может быть подходящим следующим шагом. Более низкая доза опиоидов помогает облегчить раннюю активизацию, улучшает способность женщины ухаживать за новорожденным и сводит к минимуму наличие препаратов в грудном молоке. Многие из более мягких опиоидов короткого действия доступны в комбинированных препаратах, которые включают также ацетаминофен. Большинство лекарств, которые сочетают опиоид и ацетаминофен, имеют максимальную дозу 325 мг ацетаминофена на таблетку, что гарантирует, что стандартная суточная доза (две таблетки, вводимые каждые 4–6 часов) не будет превышать 3–4 грамма максимальной суточной дозы ацетаминофена. Достижение мультимодальной аналгезии с использованием НПВП и ацетаминофена, назначаемых одновременно по установленному графику, с более мягким опиоидом, добавленным только при необходимости, является предпочтительным по сравнению с комбинациями ацетаминофен–опиоид. Плановое родоразрешение при наличии показаний приводит к уменьшению использования опиоидов и последовательной аналгезии [24, 25].

Более сильные опиоидные анальгетики (например внутривенный морфин, гидроморфон, фентанил) лучше всего применять у женщин с недостаточным контролем боли после стандартной дозы мультимодального режима НПВП в сочетании с более легкими опиоидами. Более сильные опиоиды следует использовать только до тех пор, пока они абсолютно необходимы для адекватной аналгезии. Поэтапный подход поддерживает переход от более сильных опиоидов к более мягким как часть мультимодального режима, как можно скорее в зависимости от потребностей отдельной женщины. Побочные эффекты опиоидов могут быть особенно проблемными в ранний послеродовой период. Опиоид-индуцированный запор может усугубить боль в промежности. Сонливость от употребления опиоидов может мешать материнской активности в повседневной жизни, такой, как уход за младенцем и кормление [12].

Роды путем кесарева сечения

Поэтапный, мультимодальный подход к аналгезии также подходит для родов путем кесарева сечения. Нейроаксиальные опиоиды обеспечивают наилучшую аналгезию при родах путем кесарева сечения, но большинству женщин требуется дополнительная аналгезия, потому что эффекты нейроаксиальных опиоидов снижаются [24]. Стандартные пероральные и парентеральные анальгетические адьюванты включают ацетаминофен, НПВП, опиоиды и препараты, которые содержат опиоиды в комбинации с ацетаминофеном или НПВП. Дексаметазон использовался в предоперационный период; было установлено, что одна дооперационная доза дексаметазона улучшает аналгезию и уменьшает тошноту и рвоту в первый послеоперационный день [24, 26].

Парентеральные или пероральные опиоиды должны быть зарезервированы для лечения острой боли, когда аналгезия из комбинации нейроаксиальных опиоидов и неопиоидных средств становится неадекватной. Для опиоидов предпочтительным является пероральный путь, поскольку парентерально вводимые опиоиды не обязательно обеспечивают эффективную аналгезию [27]. Администрация парентерального опиоида должна быть зарезервирована для женщин с постоянной болью или тех, кто не может переносить пероральные лекарства. Если требуется непрерывное введение парентеральных опиоидов, пациент-контролируемая аналгезия является предпочтительной из-за большей эффективности обезболивания и более высокой удовлетворенности пациентов [24, 28].

Женщины, которые перенесли операцию кесарева сечения, могут извлечь пользу из местных анестетиков, вводимых путем инфильтрации раны или трансверсальной блокады брюшной полости [24, 29, 30]. Блокада включает использование иглы с тупым наконечником для инъекции 20–30 мл анестетика в плоскость между внутренними косыми и поперечными мышцами живота с целью блокады периферических нервов, иннервирующих нижнюю часть живота; блокада может быть выполнена с помощью ультразвукового наведения [31].

Габапентин не рекомендуется для рутинного использования при менеджменте боли после кесарева сечения, поскольку отсутствуют убедительные доказательства значительного улучшения, а также потенциальных побочных эффектов и ограниченных данных о профиле безопасности для новорожденных. Однако габапентин можно рассматривать как часть мультимодального анальгетического режима у пациентов с хронической болью или болью, не снижаемой в результате применения стандартных протоколов лечения [24].

Расход препаратов

Недавние исследования показывают, что количество опиоидов, предписанных после кесарева сечения, часто превышает фактическое количество, необходимое или потребляемое после выписки. Среднее количество выданных опиоидных таблеток составило 40 (межквартильный диапазон – 30–40), среднее число потребления – 20 (межквартильный диапазон – 8–30), а оставшееся – 15 (межквартильный диапазон – 3–26) [32]. Это повышает стоимость и опасность в отношении немедицинского использования [32, 33]. Тем не менее, крайне важно, чтобы уменьшение количества препарата не влияло отрицательно на контроль боли. Общий подход к принятию решений о назначении опиоидных препаратов после родов может оптимизировать контроль боли, одновременно уменьшая количество неиспользованных опиоидных таблеток [34].

Хотя заманчиво определить количество таблеток или продолжительность терапии для достижения баланса контроля боли и уменьшения количества неиспользованных таблеток, «оптимальное» количество таблеток или продолжительность терапии до сих пор не определены. В результате терапия должна быть индивидуализирована на основе состояния пациента. Практикующие врачи должны знать, что стандартные наборы могут содержать больше таблеток, чем индивидуальные потребности, а также должны быть знакомы с применяемыми программами для мониторинга использования лекарственных препаратов.

Вопросы грудного вскармливания

Факторы, которые влияют на концентрацию лекарственного средства в грудном молоке, включают:

- липофильный характер лекарственного средства,
- степень, в которой лекарство связывается с белком,
- биодоступность лекарственного средства,
- рКа (мера кислотности) лекарственного средства,
- рН молока,

- молекулярную массу лекарственного средства,
- количество потребляемого грудного молока,
- время введения лекарственного средства по отношению ко времени кормления.

Большинство препаратов проникают в грудное молоко посредством диффузии. Грудное молоко является кислой относительно плазмы, а препараты, которые являются высокоосновными, могут быть ионизированы в грудном молоке и секвестрированы.

Относительная доза для младенца, определяемая как максимальный процент материнской дозы с поправкой на массу тела в миллиграммах на килограмм (при условии, что доза для матери – это стандартная терапевтическая доза), является мерой, наиболее часто используемой для оценки безопасности препарата во время лактации. Относительная доза для младенца, превышающая 10% материнской дозы, обычно рассматривается как доза повышенного риска [35].

Нестероидные противовоспалительные препараты для кормящих женщин

Нет четких различий в эффективности обезболивания между эквивалентными дозами различных НПВП, однако путь введения и фармакокинетические свойства влияют на начало действия и продолжительность. При пероральном назначении НПВП проникает в грудное молоко в низких концентрациях. Ибупрофен имеет короткий период полувыведения с относительной дозой для новорожденных, которая колеблется от 0,6% в молозиве до менее 0,38% в молоке, что эквивалентно примерно 0,2% педиатрической дозы [36]. Учитывая очень низкую концентрацию в грудном молоке, применение ибупрофена приемлемо [37, 38] в качестве препарата первой линии для менеджмента послеродовой боли [37, 39, 40].

Инъекционные и пероральные формы кеторолака используются для лечения умеренной боли в послеродовой период у женщин, для которых показана мультимодальная аналгезия. В маркировке продукта утверждается, что этот агент следует использовать с осторожностью при введении кормящим матерям. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что предполагаемая относительная доза для младенца после перорального приема составляет приблизительно 0,16–0,4% [41, 42]. Относительная доза для новорожденных после внутривенного введения неизвестна, но она вероятно низкая в первые дни после родов до начала второй стадии лактогенеза. Поэтому можно сделать вывод об эффективности кеторолака как компонента мультимодальной аналгезии, особенно после кесарева сечения, с вероятным наличием небольшой концентрации в грудном молоке.

Опиаты для кормящих женщин

Опиаты обладают несколькими фармакокинетическими свойствами, которые могут иметь последствия для женщин, кормящих грудью. Опиоиды липофильны, имеют низкий молекулярный вес и обычно являются слабыми основаниями, которые обладают свойствами, облегчающими проникновение в грудное молоко [43]. Некоторые опиоиды подвергаются превращению в мощные метаболиты, которые оказывают значительное обезболивающее и успокаивающее действие. Например, кодеин имеет активный метаболит, который является морфином [44]. Для некоторых опиоидов наличие нескольких активных и неактивных метаболитов усложняет определение воздействия и эффектов [45].

Кодеин и трамадол метаболизируются в их активные анальгетические формы с помощью CYP2D6 [44]. Известно, что фармакокинетические различия в цитохроме P450 2D6 (CYP2D6) вызывают более высокие или более низкие, чем ожидалось, концентрации метаболитов опиоидов в плазме [46]. Существует несколько различных полиморфизмов в ге-

Вставка 1. Принципы безопасного использования лекарственных средств, которые содержат кодеин, во время грудного вскармливания

В большинстве случаев угнетение центральной нервной системы наблюдается у матери и ребенка. Если у матери возникают симптомы угнетения центральной нервной системы (например сонливость, неуверенность), врач должен осмотреть ребенка для определения наличия сопутствующих признаков угнетения центральной нервной системы.

Если ребенок плохо ест, не просыпается для кормления, не набирает вес или проявляет вялость, то он (или она) должен быть осмотрен врачом.

Депрессия центральной нервной системы у ребенка может ухудшиться через 4 дня, вероятно, из-за накопления морфина при продолжении грудного вскармливания. Если возможно, кодеин не должен использоваться более 4 дней. Если боль по-прежнему требует применения кодеина, следует попытаться уменьшить дозу или переключиться на анальгетики без кодеина (например нестероидные противовоспалительные препараты).

Женщины, которые метаболизируют больше кодеина в морфин, имеют дублирование гена, кодирующего цитохром P450 2D6. Эта генетическая предрасположенность может быть обнаружена с помощью генетического теста.

Этот тест, хотя и недоступен в большинстве больниц, доступен на рынке.

Хотя кодеин широко используется в Северной Америке, девять рандомизированных исследований, сравнивающих использование кодеина с использованием различных нестероидных противовоспалительных препаратов в случаях лапаротомии (например абдоминальная хирургия), не показали, что кодеин более эффективен.

Reprinted from Madadi P, Moretti M, Djokanovic N, Bozzo P, Nulman I, Ito S, et al.

Guidelines for maternal codeine use during breastfeeding. Can Fam Physician 2009;55:1077-8.

нах, которые кодируют ферменты CYP450 и, следовательно, значительную индивидуальную вариацию количества и эффективности этих ферментов [47]. Полиморфизмы, которые включают дублирование этого фермента, приводят к тому, что индивидуум является обладателем «сверхбыстрого метаболизма». Для этих индивидуумов типичные дозы опиоидов, метаболизируемых CYP2D6, могут приводить к высоким уровням метаболита в сыворотке, что создает риск того, что активные метаболиты проникнут в грудное молоко [43, 48].

Существует несколько опубликованных сообщений о случаях грудного вскармливания детей и возникновения чрезмерного седативного эффекта или угнетения дыхательной функции при использовании кодеина, а также один отчет о детской смерти [48, 49].

Полиморфизм генов, кодирующих семейство ферментов CYP450, распределены по-разному между расовыми и этническими группами. Частота популяции сверхбыстрого метаболизма CYP2D6 колеблется от 0,5% в Китае до 29% в Эфиопии [47, 50]. В Соединенных Штатах распространенность ультрабыстрого метаболизма различается, но в среднем составляет приблизительно 4–5% [46, 47, 50]. И наоборот, примерно 6% людей в Соединенных Штатах являются обладателями слабого метаболизма, и поэтому у них наблюдается недостаточный контроль боли с помощью кодеина. Учитывая межличностное изменение показателей метаболизма, эмпирические дозы кодеина связаны с чрезмерной седацией или недостаточным обезболиванием.

20 апреля 2017 года Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) выпустило сообщение о безопасности лекарственных средств, в котором объявлено о пересмотре маркировки всех рецептурных препаратов, содержащих кодеин и трамадол. Среди изменений присутствует усиленное предупреждение о том, что грудное вскармливание не рекомендуется при использовании лекарств, содержащих кодеин или трамадол, из-за возможных серьезных побочных эффектов у младенца из-за передозировки опиоидом [49]. FDA не нашло никаких опубликованных сообщений о токсичности у грудных детей после использования трамадола. Тем не менее, трамадол был включен в сообщение FDA, поскольку он обладает фармакологическими свойствами, сходными с кодеином, включая метаболизм через CYP2D6 для получения болеутоляющих эффектов.

Хотя они не рассматриваются в руководстве FDA, оксикодон и гидрокодон также частично метаболизируются CYP2D6 в более мощные опиоидные метаболиты оксиморфина и гидроморфина соответственно. После введения окси-

кодона сверхбыстрый метаболизм может вызывать более выраженное облегчение боли [51]. Гидрокодоновый метаболизм в гидроморфин также зависит от активности CYP2D6 [52]. Поскольку гидроморфин не метаболизируется с помощью CYP2D6, эффекты препарата при грудном вскармливании не зависят от генотипа материнского или новорожденного CYP2D6 [53].

Как и все опиоиды, морфин, назначаемый внутривенно или перорально, в отличие от нейроаксиального введения, появляется в больших количествах в грудном молоке. При начале грудного вскармливания лучше всего обеспечить контроль боли с помощью неопиоидного анальгетика и ограничить применение морфина в течение первых нескольких дней низкой дозой с тщательным наблюдением за младенцем, если ребенок получает грудное молоко матери [54].

Учитывая межличностные различия в метаболизме опиоидов, а также риск побочных эффектов у матери и новорожденного, пациенткам, которые являются обладателями сверхбыстрого метаболизма кодеина, необходимо тщательно наблюдать за признаками чрезмерной седации и другими побочными эффектами у младенца [55]. Программа The Motherisk Program в больнице для больных детей в Торонто опубликовала рекомендации по мониторингу лактирующих женщин и младенцев относительно угнетения центральной нервной системы при использовании препаратов, содержащих кодеин (вставка 1). При обследовании 238 женщин с грудным вскармливанием, использующих эти рекомендации, седативное воздействие на новорожденных было зарегистрировано у 2,1% младенцев, и оно не было связано с различиями в генотипе [55]. Эти результаты свидетельствуют о том, что такие рекомендации по безопасности уменьшают риск неонатальной седации при использовании опиоидов у матери.

Хотя рекомендации FDA подчеркивают необходимость упреждающего руководства в отношении опиоидных эффектов у всех пациентов, акушерам-гинекологам следует учитывать, что применение этого руководства не должно мешать обеспечению контроля боли и чтобы это не приводило к нарушению грудного вскармливания в послеродовой период. Американский колледж акушеров и гинекологов рекомендует принять следующие две стратегии для обеспечения адекватного контроля боли и продолжения грудного вскармливания, если требуется опиоидная анальгезия:

1. Если препарат, содержащий кодеин, является выбранным для лечения боли после родов, риски и преимущества лечения включают обучение пациентов для выявления признаков токсичности у новорожденных.

2. Независимо от выбранного лекарственного средства, разумно сообщать женщинам, которым назначают опиоидные анальгетики, о риске депрессии центральной нервной системы как у женщины, так и ребенка. Продолжительность использования опиоидных препаратов должна быть ограничена самым коротким курсом для лечения острой боли.

Дополнительные стратегии использования региональных методов анестезии, НПВП и ацетаминофена могут помочь свести к минимуму риск, обеспечивая при этом адекватный контроль боли у женщин, кормящих грудью [24].

Особые соображения

Существует индивидуальная вариация болевой толерантности. Женщины, страдающие опиоидными расстройствами, женщины с хронической болью и женщины, которые употребляют другие лекарства или вещества, что могут увеличить седативный эффект, нуждаются в дополнительном наблюдении при лечении послеродовой боли.

Нарушение использования опиоидов

Женщины, страдающие опиоидными расстройствами, нуждаются в дополнительной поддержке и планировании лечения в послеродовой период, что более подробно рассматривается в заключении комитета экспертов ACOG № 711. Скрининг на использование психоактивных веществ с применением проверенных инструментов, таких, как опросники (в том числе 4Ps, NIDA Quick Screen и CRAFFT), и должен быть частью комплексной акушерской помощи и проводиться при первом предродовом посещении беременной.

Женщины с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ, должны продолжать фармакотерапию опиоидными агонистами во время беременности и в послеродовой период, хотя доза, возможно, потребует коррекции [56]. Читатель отсылается к заключению комитета экспертов ACOG № 711 [56] для получения информации о фармакотерапии опиоидными агонистами у женщин, страдающих опиоидным расстройством.

Послеродовой период представляет собой время повышенной уязвимости, а у женщин с опиоидными расстройствами чаще возникают рецидивы по сравнению с периодом беременности [57].

Триггеры рецидива могут включать потерю страховки и доступ к лечению, требования ухода за новорожденным, лишение сна и угрозу потери опеки над детьми. Скрининг послеродовой депрессии должен быть обычным делом, и оценка других сопутствующих психических состояний должна учи-

тываться, если есть предыдущая история или если существует беспокойство относительно данного вопроса [59, 59]. Использование веществ и передозировка все чаще становятся основными факторами, связанными со смертельными случаями при беременности [60, 61]. Женщины с опиоидными расстройствами должны получать соответствующие наставления, включая риски передозировки опиоидами и рассмотрение рецепта на налоксон в случае передозировки [62].

Женщины с хронической болью

Женщины с хронической болью, особенно те, которые используют опиоиды для лечения этой боли, также представляют собой уникальную популяцию, которая требует тщательного наблюдения в послеродовой период. Несмотря на то что эта тема выходит за рамки данного документа, менеджмент хронической боли требует консультации специалистов [63, 64].

Выводы

Боль и усталость являются наиболее распространенными проблемами, о которых сообщают женщины в ранний послеродовой период. Боль может повлиять на способность женщины заботиться о себе и своем ребенке. Нефармакологическая и фармакологическая терапия являются важными компонентами послеродового ухода. Поэтапный мультимодальный подход, акцентированный на неопиоидной анальгезии как терапии первой линии, безопасен и эффективен при вагинальных родах и кесаревом сечении. Опиоидные препараты являются вспомогательным средством для пациентов с неконтролируемой болью, при отсутствии реакции на адекватную терапию первой линии. Общий подход к принятию решений о назначении опиоидных препаратов после родов может оптимизировать контроль боли, одновременно уменьшая количество неиспользованных опиоидных таблеток.

Чтобы получить больше информации

Американский колледж акушеров и гинекологов определил дополнительные ресурсы по темам, связанным с этим документом, которые могут быть полезны. Вы можете просмотреть эти ресурсы по адресу: www.acog.org/More-Info/PostpartumPain

Эти ресурсы предназначены только для предоставления информации и не должны быть всеобъемлющими. Направление к этим ресурсам не означает, что Американский колледж акушеров и гинекологов одобряет организацию, веб-сайт организации или содержание ресурса. Ресурсы могут меняться без предупреждения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Eisenach JC, Pan PH, Smiley R, Lavand'homme P, Landau R, Houle TT. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain* 2008;140:87–94.
- Bateman BT, Franklin JM, Bykov K, Avorn J, Shrank WH, Brennan TA, et al. Persistent opioid use following cesarean delivery: patterns and predictors among opioid-naïve women. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:353.e1–18.
- Centers for Disease Control and Prevention. Breastfeeding report card progressing toward national breastfeeding goals. United States, 2016. Atlanta (GA): CDC; 2016. Available at: <https://www.cdc.gov/breastfeeding/pdf/2016breastfeedingreportcard.pdf>. Retrieved March 9, 2018.
- World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: WHO; 1986. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43944/9241561009_eng.pdf. Retrieved March 26, 2018.
- Leung L. From ladder to platform: a new concept for pain management. *J Prim Health Care* 2012;4:254–8.
- Carvalho B, Butwick AJ. Postcesarean delivery analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017;31:69–99.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2012;116:248–73.
- Corso E, Hind D, Beever D, Fuller G, Wilson MJ, Wrench IJ, et al. Enhanced recovery after elective caesarean: a rapid review of clinical protocols, and an umbrella review of systematic reviews. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:91.
- Dennis CL, Jackson K, Watson J. Interventions for treating painful nipples among breastfeeding women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.: CD007366.
- Vieira F, Mota DD, Castral TC, Guimaraes JV, Saige AK, Bachion MM. Effects of anhydrous lanolin versus breast milk combined with a breast shell for the treatment of nipple trauma and pain during breastfeeding: a randomized clinical trial. *J Midwifery Womens Health* 2017;62:572–9.
- Berens P, Eglash A, Malloy M, Steube AM. ABM clinical protocol #26: persistent pain with breastfeeding. *Academy of Breastfeeding Medicine. Breastfeed Med* 2016;11:46–53.
- Fahey JO. Best practices in management of postpartum pain. *J Perinat Neonatal Nurs* 2017;31:126–36.
- Deussen AR, Ashwood P, Martis R. Analgesia for relief of pain due to uterine cramping/involution after birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 5. Art. No.: CD004908.
- Hedayati H, Parsons J, Crowther CA. Topically applied anaesthetics for treating perineal pain after childbirth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD004223.
- East CE, Begg L, Henshall NE, Marchant PR, Wallace K. Local cooling for relieving pain from perineal trauma sustained during childbirth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD006304.
- Mounsey AL, Halladay J, Sadiq

- TS. Hemorrhoids. *Am Fam Physician* 2011;84:204–10.
17. Chou D, Abalos E, Gyte GM, Gülmezoglu AM. Paracetamol/acetaminophen (single administration) for perineal pain in the early postpartum period. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD008407.
 18. Wuytack F, Smith V, Cleary BJ. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs (single dose) for perineal pain in the early postpartum period. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. Art. No.: CD011352.
 19. Khan MI, Walsh D, Brito-Dellan N. Opioid and adjuvant analgesics: compared and contrasted. *Am J Hosp Palliat Care* 2011;28:378–83.
 20. Laska EM, Sunshine A, Marrero I, Olson N, Siegel C, McCormick N. The correlation between blood levels of ibuprofen and clinical analgesic response. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:1–7.
 21. Seymour RA, Ward-Booth P, Kelly PJ. Evaluation of different doses of soluble ibuprofen and ibuprofen tablets in postoperative dental pain. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996;34:110–4.
 22. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:121–32.
 23. Viteri OA, England JA, Alrais MA, Lash KA, Villegas MI, Ashimi Balogun OA, et al. Association of nonsteroidal antiinflammatory drugs and postpartum hypertension in women with preeclampsia with severe features. *Obstet Gynecol* 2017;130:830–5.
 24. Sutton CD, Carvalho B. Optimal pain management after cesarean delivery. *Anesthesiol Clin* 2017;35:107–24.
 25. Valentine AR, Carvalho B, Lazo TA, Riley ET. Scheduled acetaminophen with as-needed opioids compared to as-needed acetaminophen plus opioids for post-cesarean pain management. *Int J Obstet Anesth* 2015;24:210–6.
 26. Cardoso MM, Leite AO, Santos EA, Gozzani JL, Mathias LA. Effect of dexamethasone on prevention of postoperative nausea, vomiting and pain after caesarean section: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:102–5.
 27. Davis KM, Esposito MA, Meyer BA. Oral analgesia compared with intravenous patient-controlled analgesia for pain after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:967–71.
 28. McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD003348.
 29. Lavand'homme PM, Roelants F, Walterloos H, De Kock MF. Postoperative analgesic effects of continuous wound infiltration with diclofenac after elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2007;106:1220–5.
 30. Eslamian L, Jallili Z, Jamal A, Marsoosi V, Movafegh A. Transversus abdominis plane block reduces postoperative pain intensity and analgesic consumption in elective cesarean delivery under general anesthesia. *J Anesth* 2012;26:334–8.
 31. Mukhtar K. Transversus abdominis plane (TAP) block. New York (NY): The New York School of Regional Anesthesia; 2009. Available at: <http://www.nysora.com/files/2013/pdf/v12p28-33> TAPBlock.pdf. Retrieved March 9, 2018.
 32. Bateman BT, Cole NM, Maeda A, Burns SM, Houle TT, Huybrechts KF, et al. Patterns of opioid prescription and use after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2017;130:29–35.
 33. Osmundson SS, Schornack LA, Grasch JL, Zuckerwise LC, Young JL, Richardson MG. Postdischarge opioid use after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2017;130:36–41.
 34. Prabhu M, McQuaid-Hanson E, Hopp S, Burns SM, Leffert LR, Landau R, et al. A shared decision-making intervention to guide opioid prescribing after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2017;130:42–6.
 35. Ilett KF, Kristensen JH. Drug use and breastfeeding. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:745–68.
 36. Rigourd V, de Villepin B, Amirouche A, Bruneau A, Seraiouss P, Florent A, et al. Ibuprofen concentrations in human mature milk—first data about pharmacokinetics study in breast milk with AOR-10127 “Antalait” study. *Ther Drug Monit* 2014;36:590–6.
 37. Spigset O, Hagg S. Analgesics and breast-feeding: safety considerations. *Paediatr Drugs* 2000;2:223–38.
 38. Sachs HC. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Committee on Drugs. Pediatrics* 2013;132:e796–809.
 39. Montgomery A, Hale TW. ABM clinical protocol #15: analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother, revised 2012. *Academy of Breastfeeding Medicine. Breastfeed Med* 2012;7:547–53.
 40. National Library of Medicine. Ibuprofen. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. Available at: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/?./temp/uu12C:1>. Retrieved March 23, 2018.
 41. Wischnik A, Manth SM, Lloyd J, Bullingham R, Thompson JS. The excretion of ketorolac tromethamine into breast milk after multiple oral dosing. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:521–4.
 42. National Library of Medicine. Ketorolac. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. Bethesda (MD): NLM; 2018. Available at: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/?./db+@DOCNO+153>. Retrieved April 2, 2018.
 43. Hendrickson RG, McKeown NJ. Is maternal opioid use hazardous to breast-fed infants?. *Clin Toxicol (Phila)* 2012;50:1–14.
 44. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lotsch J, Roots I, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 2007;7:257–65.
 45. Collier JK, Christrup LL, Somogyi AA. Role of active metabolites in the use of opioids. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:121–39.
 46. Cascorbi I. Pharmacogenetics of cytochrome P4502D6: genetic background and clinical implication. *Eur J Clin Invest* 2003;33(suppl):17–22.
 47. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Shen DD, Callaghan JT, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clin Pharmacol Ther* 2012;91:321–6.
 48. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006;368:704.
 49. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. Silver Spring (MD): FDA; 2017. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm>. Retrieved March 9, 2018.
 50. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001;250:186–200.
 51. Samer CF, Daali Y, Wagner M, Hopfgartner G, Eap CB, Rebsamen MC, et al. Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *Br J Pharmacol* 2010;160:919–30.
 52. Linares OA, Fudin J, Daly AL, Boston RC. Individualized hydrocodone therapy based on phenotype, pharmacogenetics, and pharmacokinetic dosing. *Clin J Pain* 2015;31:1026–35.
 53. Boswell MV, Stauble ME, Loyd GE, Langman L, Ramey-Hartung B, Baumgartner RN, et al. The role of hydrocodone and OPRM1 in postoperative pain relief with hydrocodone. *Pain Physician* 2013;16:E227–35.
 54. National Library of Medicine. Morphine. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. Available at: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/?./db+@DOCNO+370>. Retrieved March 9, 2018.
 55. Kelly LE, Chaudhry SA, Rieder MJ, 't Jong G, Moretti ME, Lausman A, et al. A clinical tool for reducing central nervous system depression among neonates exposed to codeine through breast milk. *PLoS One* 2013;8:e70073.
 56. Opioid use and opioid use disorder in pregnancy. *Committee Opinion No. 711. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 2017;130:e81–94.
 57. Gopman S. Prenatal and postpartum care of women with substance use disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41:213–28.
 58. Jones HE, Deppen K, Hudak ML, Leffert L, McClelland C, Sahin L, et al. Clinical care for opioid-using pregnant and postpartum women: the role of obstetric providers. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:302–10.
 59. Screening for perinatal depression. *Committee Opinion No. 630. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 2015;125:1268–71.
 60. Virginia Department of Health. Pregnancy-associated deaths from drug overdose in Virginia, 1999–2007: a report from the Virginia Maternal Mortality Review Team. Richmond (VA): VDH; 2015. Available at: <http://www.vdh.virginia.gov/content/uploads/sites/18/2016/04/Final-Pregnancy-Associated-Deaths-Due-to-Drug-Overdose.pdf>. Retrieved March 9, 2018.
 61. Maryland Department of Health and Mental Hygiene. Maryland maternal mortality review 2016 annual report. Baltimore (MD): DHMH; 2016. Available at: http://health.maryland.org/wp-content/uploads/2017/05/MMR_Report_2016_clean-copy_FINAL.pdf. Retrieved March 9, 2018.
 62. American Society of Addiction Medicine. Public policy statement on the use of naloxone for the prevention of opioid overdose deaths. Chevy Chase (MD): ASAM; 2016. Available at: <https://www.asam.org/docs/default-source/public-policy-statements/use-of-naloxone-for-the-prevention-of-opioid-overdose-deaths-final.pdf>. Retrieved March 9, 2018.
 63. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016 [published erratum appears in *MMWR Recomm Rep* 2016; 65:295]. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65(RR-1):1–49. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm>. Retrieved March 9, 2018.
 64. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Pain management and the opioid epidemic. Balancing societal and individual benefits and risks of prescription opioid use. Washington (DC): National Academies Press; 2017.

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.

ПреМама^{duo}

Знає, що необхідно майбутній мамі!



30 таблеток,
що містять

11 вітамінів

10 мікроелементів

30 м'яких капсул,
що містять



ALKALOID

Здоров'я понад усе

www.alkaloid.com.ua

Відвідайте нас:
premaduo.ua



Склад 1 таблетки: кальцій – 200 мг; магній – 56,25 мг; залізо – 15 мг; цинк – 5 мг; марганець – 2 мг; мідь – 1 мг; йод – 150 мкг; селен – 60 мкг, молібден – 50 мкг, хром – 30 мкг; вітамін С – 85 мг; ніацин – 18 мг; вітамін Е – 15 мг; пантотенова кислота – 6 мг; вітамін В6 – 1,9 мг; тіамін – 1,4 мг; рибофлавін – 1,4 мг; фолієва кислота – 400 мкг; біотин – 30 мкг; вітамін D – 10 мкг; вітамін В12 – 2,6 мкг. **Склад 1 капсули:** омега-3 поліненасичені жирні кислоти - 445 мг; докозагексаєнова кислота - 200 мг та ейкозапентаєнова кислота – 40 мг, вітамін Е – 3,3 мг. **Рекомендації щодо застосування:** застосовувати як дієтичну добавку жінкам, які планують вагітність, вагітним жінкам та в період лактації з метою профілактики дефіциту вітамінів, мінералів та поліненасичених жирних кислот. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Перед початком прийому рекомендована консультація лікаря. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** приймати перорально по 1 таблетці та по 1 капсулі на добу після прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю води. Курс та термін споживання визначає лікар індивідуально. Не перевищувати рекомендовану кількість для щоденного споживання. **Застереження при застосуванні:** підвищена чутливість до окремих компонентів продукту. При одночасному застосуванні будь-яких лікарських засобів рекомендована консультація лікаря. Не є лікарським засобом. **Форма випуску:** таблетки №30 та капсули № 30 в блістерах, упаковані в картонну коробку.

Диклоберл®

diclofenac sodium



93,9%* „Золотий” стандарт протизапальної терапії!¹



● Збалансований інгібітор ЦОГ^{2**}

- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора дози ЦОГ-2 мелоксикама³
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом⁴
- Не впливає на метаболізм хряща^{5***}
- Можливість індивідуального підбору дози⁶
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок⁶
- В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує менший ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁷

*** інгібування простагландину E₂⁸**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я, Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Склад:

Сулопорії: 1 сулопорій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкції містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкції, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, включаючи спондилоартрит; боліові синдроми з боку хребта; Ревматичні захворювання позасулобових м'язів і тканин; Посттравматичні і післяопераційні боліові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій, гінекологічних захворювання, які супроводжуються боліовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (сулопорії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75), Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів встановленої виразки або кровотечі). Гостра печінкова виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Підчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоезітичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність, Ниркова недостатність, Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV), Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.

Прокрит (для форми Диклоберл® сулопорії 50 та 100 мг).

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатню дозу 75-100 мг/добу (Диклоберл® пігулки, сулопорії та ретард). Добову дозу розподіляти на 2-3 прийоми (таблетки, сулопорії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або сулопоріями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад коліки) дозову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сторону). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкції можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад сулопоріями) до максимальної сумарної дозової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу сулопорії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу сулопорії не має перевищувати 200 мг/добу.

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

За повною деталізованою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® сулопорії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Диклоберл® сулопорії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.л, Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

¹ Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan; 28(1): 163-76.
² Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bulessa A, Mitchell JA and Vana JA. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.
³ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumeidou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol. 1998 Oct; 37(10): 1142.
⁴ Dreiser RL, Le Parc JM, Vellacot P and Liu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. Inflamm Res. 50, Supplement 1 (2001), S177-S23.
⁵ Biot L, Mercelis A, Devoeeter J-P, Manoury D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of prostaglandins and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413 - 1421.

⁶ Інструкції для медичного застосування препарату Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® сулопорії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® 50 таблетки від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105.
⁷ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guill M, de Arqila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Espanola de Gastroenterologia (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006; 55: 1731-1738.
⁸ A Van Hecken, J Schwartz, M Depre, I De Peleleire, A Dalibo, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Amout, PH Wong, DL Ebel, EJ Czetz and PJ De Scherper J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. 2000, 40, 1109.
^{**} Дослідження "in vitro".

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**