



Елевіт® Пронаталь – вітамінно-мінеральний комплекс з потужною доказовою базою*

- На **92%** знижує ризик розвитку дефектів нервової трубки*
- На **58%** знижує ризик розвитку вад серця*
- На **79%** знижує ризик розвитку вад сечостатевої системи*
- На **81%** знижує ризик розвитку вад кінцівок*



*Czeizel A.E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs. 2000 Nov-Dec; 2 (6): 437-449.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для медичних установ та лікарів.

Повну інформацію наведено в інструкції для застосування препарату. РП № UA/9996/01/01 від 01.08.2014. ТОВ «Байер», 04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б.

У макеті використано графічне (художнє) зображення. L.UA.MKT.CH.06.2018.0202

** Згідно з результатами дослідження, проведеного компанією Nicholas Hall Group of Companies за даними 2016 року, оприлюдненими 13 квітня 2017 року.

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 4 (140)/2019

УЧРЕДИТЕЛИ

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика (НМАПО) ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ» ЩЕРБИНСКАЯ Е.С. БАХТИЯРОВА Д.О.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, а/я 36
Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
Факс.: +38(044) 257-37-07
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 №23678-13518 ПР від 04.01.2019 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» реферировается Институтом проблем регистрации информации НАН Украины

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

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика. Протокол № 5 от 15.05.2019 г.

Подписано к печати 27.06.2019 г.

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

Фотовывод и печать

Типография «Аврора-принт», г. Киев, ул. Радистов, 64, тел. (044) 550-52-44

© Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2019
© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 2019
© Щербинская Е.С., 2019
© Бахтиярова Д.О., 2019

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика 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. П.Л. 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. А. Викторова

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. Генык
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

СОДЕРЖАНИЕ 4 (140)/2019

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Функціональні проби як складова частина диференційованого індивідуалізованого супроводу під час вагітності (Клінічна лекція)
Л.Г. Назаренко, Л.О. Гук9

НОВОСТИ. СОБЫТИЯ

Патологія нижнього відділу генітального тракту – стратегія і тактика лікування..... 14

Безпека та ефективність вітамінно-мінеральних комплексів з точки зору взаємодії мікронутрієнтів: погляд лікаря-фармаколога та акушера-гінеколога..... 19

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Клинический опыт негормональной коррекции недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста
Т.Р. Стрельцова, Н.Р. Симонова 24

Гестаційний процес та пологова діяльність у вагітних з різними типами вегетативної регуляції
В.В. Камінський, Р.Р. Ткачук..... 27

Тютюнопаління дівчат-підлітків як регіональна медико-соціальна проблема сучасної України
С.Г. Біляєв, Л.Г. Назаренко, І.С. Біляєва, Т.В. Горбач, О.М. Федота..... 34

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Сучасні дієти й особливості застосування вітамінно-мінеральних комплексів
Л.А. Вигівська..... 38

АКУШЕРСТВО

Профілактика репродуктивних втрат у I триместрі з урахуванням рівня вітаміну D
Ж.С. Ткаченко 41

Особливості перебігу вагітності у жінок із варикозним розширенням вен статевих органів
Л.В. Манжула 43

Порівняльний аналіз перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених при двійнях з монохоріальним типом плацентациї
А.В. Ткаченко..... 46

Патоморфологічні особливості послідів у вагітних із затримкою росту плода
В.О. Голяновський, О.О. Дядик 50

The structure of antiphospholipid antibodies circulation investigated in pregnancy I and II trimester
S.St. Leush, I.B. Ventskivs'ka, O.S. Zahorodnia . 55

Оцінювання цитокинового статусу жінок з невиношуванням вагітності
Н.Я. Скрипченко, І.І. Воробйова, Т.М. Мазур, В.Б. Ткаченко..... 59

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



ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лабораторна оцінка етіології патологічних вагінальних виділень
О.А. Бурка, Т.М. Тутченко..... 64

ГИНЕКОЛОГИЯ

Особливості менеджменту ендометріюїдних кіст яєчників у пацієнток репродуктивного віку
О.С. Шаповал, Л.Л. Воронцова 69

Особливості патогенезу дисплазії грудних залоз без та на тлі генітальної патології у жінок перименопаузального віку
О.Ю. Крук..... 73

Влияние метода лечения аутоиммунной патологии щитовидной железы на репродуктивную функцию женщин
Д.Ю. Берая..... 76

Сучасна немедикаментозна терапія клімактеричного синдрому
В.І. Чередниченко, Н.М. Лакуста, М.Ю. Пікуль, В.І. Черненко, О.Я. Максим'як 79

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Репродуктивне здоров'я подружньої пари з урогенітальними інфекціями в анамнезі (Огляд літератури)
Т.Г. Романенко, О.М. Кротик,
О.Л. Мітіна 82

Маточные трубы и рак яичников (Обзор литературы)
Д.Г. Сумцов, М.Л. Куземенская,
Г.А. Сумцов 92

МЕЖДУНАРОДНЫЕ ПРОТОКОЛЫ

Позаматкова вагітність та мимовільний викидень: діагностика та тактика ведення (NG126)
Керівництво Національного інституту охорони здоров'я та удосконалення медичного обслуговування (The National Institute for Health and Care Excellence – NICE) 96

ДО УВАГИ АВТОРІВ! АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) – міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID - це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їхньої дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

У реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password2 (Пароль)», «Confirm password».

У перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. **Персональна** електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Не можна створювати нового профілю з тією самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong», приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до

персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме – новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ідентифікатора ORCID знаходиться у лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID – це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає у заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.



Порушення менструального циклу?

Циклодинон®



нормалізує менструальний цикл¹



відновлює гормональну рівновагу²



не містить гормонів³

Розкриваючи силу рослин

Циклодинон®. 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.

1. В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54

2. W.Wuttke et al 1997. Geb Fra 57, 569-574

3. Інструкція для медичного застосування препарату

Циклодинон®. Краплі оральні. Р.П. № UA/0267/01/01 від 24.01.19. **Циклодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/0267/02/01 від 24.01.19.

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

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

HEALTH OF WOMAN 4 (140)/2019

FOUNDERS

NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION NAMED
AFTER PL SHUPYK (NMAPE)

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

SHCHERBINSKAYA E.S.

BAKHTIYAROVA D.O.

**EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND
TELEPHONE OF PUBLISHERS**

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 36

Tel: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.

Fax: +38(044) 257-37-07

E-mail: office@zdr.kiev.ua

OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598

To subscribe or purchase contact the post offices,
editors 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 №23678-13518 IIP 04.01.2019

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

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

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

RECOMMENDED BY

Academic Council National Medical Academy
of Postgraduate Education Named after PL Shupyk
Protocol №5 from 15.05.2019.

Passed for printing 27.06.2019

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

© National Medical Academy of Postgraduate Education-
Named after PL Shupyk, 2019

© SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics
and Gynecology NAMS of Ukraine», 2019

© E.S.Shcherbinskaya, 2019

© D.O.Bakhtiyarova, 2019

NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE

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

NATIONAL MEDICAL ACADEMY OF POSTGRADUATE EDUCATION
NAMED AFTER PL SHUPYK 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. Viktorova

CORRECTION

L. Tischenko

DESIGN AND IMPOSITION

S. Obednikova

Chairman of Editorial Board

V.V. Kaminskiy

Editorial board

T.V. Avramenko

V.A. Beniuk

V.V. Berezhnoy

O.A. Berestovoy

V.I. Boiko

R.G. Botchorishvili (France)

G.I. Brekhsman (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

TABLE OF CONTENTS №4 (140)/2019

DISTANCE LEARNING

- Functional tests as a component of differentiated individualized support during pregnancy (Clinical lecture)**
L. Nazarenko, L. Guk9

NEWS. EVENTS

- Pathology of the lower part of the genital tract – the strategy and tactics of treatment**..... 14
- Safety and effectiveness of vitamin and mineral complexes in terms of the interaction of micronutrients: the view of the pharmacist and obstetrician-gynecologist** 19

TOPICAL ISSUES

- Clinical experience of non-hormonal correction of the luteal phase deficiency in women of reproductive age**
T.R. Streltsova, N.R. Simonov 24
- Gestational process and labour activity in women with different types of autonomic regulation**
V.V. Kaminsky, R.R. Tkachuk..... 27
- Tobacco smoking of teenage girls as a medical and social problem of modern Ukraine**
S.G. Bilyaev, L.G. Nazarenko, I.S. Bilyaeva, T.V. Gorbach, O.M. Fedota..... 34

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- Modern diets and features of the use of vitamin-mineral complexes**
L.A. Vyhovskaya..... 38

OBSTETRICS

- Prophylaxis of genesial losses in I trimester taking into account vitamin D level**
Zh.S. Tkachenko 41
- Features of course of pregnancy at women with varicose phlebectasia of genitals**
L.V. Manzhula 43
- Comparative analysis of the pregnancy, labour and condition of newborn twins with monochorionic type of placentation**
A.V. Tkachenko 46
- Pathological features of the sequence in pregnant women with delayed fetal growth**
V.O. Golyanovskiy, Ye.O. Didyk 50

The structure of antiphospholipid antibodies circulation investigated in pregnancy I and II trimester

- S.St. Leush, I.B. Ventskivs'ka,
O.S. Zahorodnia..... 55

Evaluation of the cytokin status of women with miscarriage

- N. Skrypchenko, I. Vorobyova, T. Mazur,
V. Tkachenko 59

LABORATORY TESTS

Laboratory evaluation of the etiology of pathological vaginal discharge

- O.A. Burka, T.M. Tutchenko 64

GYNECOLOGY

Peculiarities of management of endometrioid ovarian cysts in patients of reproductive age

- O.S. Shapoval, L.L. Vorontsova..... 69

Features of pathogenesis of dysplasia of mammary glands without and against genital pathology at women of perimenopause age

- O.Yu. Kruk 73

Influence of a method of treatment autoimmune thyroid gland pathologies on reproductive function of women

- D.J. Beraja 76

Modern non-medicated therapy of climacteric syndrome

- V.I. Cherednichenko, N.M. Lakusta, M.Yu. Pikul,
V.I. Chernenko, O.Ya. Maksymiak 79

LECTURES AND REVIEWS

Reproductive health of married couple with urogenital infections in anamnesis (Literature review)

- T.G. Romanenko, O.M. Krotik, O.L. Mitina 82

Fallopian tubes and ovarian cancer (Literature review)

- D.G. Sumtsov, M.L. Kusyomenska,
G.A. Sumtsov..... 92

INTERNATIONAL PROTOCOLS

Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management (NG126)

- The National Institute for Health and
Care Excellence – NICE 96

**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»**

**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 – 86% правильных ответов.

Врачам, приславшим 86% 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:
«Актуальні питання вибору способу
розродження жінок з кесаревим розтином в
анамнезі» (Л.Г. Назаренко)**

Крук Л.В.

**За правильные ответы на тесты к статье:
«Сучасні аспекти етіології та патогенезу
істміко-цервікальної недостатності»
(В.О. Бенюк, Н.Г. Корнієць, В.Ф. Олешко)**

Буряк М.С.
Кокотова Т.Ф.

**За правильные ответы на тесты к статье:
«Актуальне уявлення щодо ролі патології
пуповини у перинатальній медицині
(Клінічна лекція)» (Л.Г. Назаренко)**

Вдовиченко Н.Н.

**За правильные ответы на тесты к статье:
«Акушерський сепсис (Клінічна лекція)»
(Т.Г. Романенко, С.О. Дубров,
О.М. Суліменко, Є.М. Суліменко)**

Верещук І.А.
Дорожко О.М.
Каленко Н.Н.
Кокотова Т.Ф.
Садовая М.А.

**За правильные ответы на тесты к статье:
«Папіломавірусна інфекція статевих
органів (Клінічна лекція)»
(Т.Г. Романенко, Т.В. Довбня)**

Верещук І.А.
Дорожко О.М.
Мельничук В.К.
Потюк М.Ю.
Садовая М.А.

**За правильные ответы на тесты к статье:
«Передчасні пологи (Клінічна лекція)»
(І.Б. Венцківська, В.В. Біла, О.С.
Загородня)**

Мельничук В.К.

**За правильные ответы на тесты к статье:
«Внутрішньоматкова рідина у жінок
у постменопаузальний період:
доброякісна vs злоякісна ознака»
(В.О. Бенюк, А.В. Кузьміна, Т.В. Ковалюк)**

Вдовиченко Н.Н.

**За правильные ответы на тесты к статье:
«Фертильність і оваріальний резерв
(Клінічна лекція)»
(В.І. Пирогова, М. Ференц)**

Артеменко Е.И.

Буряк М.С.
Вдовиченко Н.Н.
Верещук І.А.
Дорожко О.М.
Мазур О.Д.
Палош А.Д.

**За правильные ответы на тесты к статье:
«Сучасні аспекти етіології та патогенезу
істміко-цервікальної недостатності»
(В.О. Бенюк, Н.Г. Корнієць,
В.Ф. Олешко)**

Артеменко Е.И.
Верещук І.А.
Дорожко О.М.
Палош А.Д.

**За правильные ответы на тесты к статье:
«Актуальне уявлення щодо ролі патології
пуповини у перинатальній медицині
(Клінічна лекція)»
(Л.Г. Назаренко)**

Верещук І.А.
Дорожко О.М.
Палош А.Д.

Функціональні проби як складова частина диференційованого індивідуалізованого супроводу під час вагітності (Клінічна лекція)

Л.Г. Назаренко, Л.О. Гук

Харківська медична академія післядипломної освіти

У статті висвітлені можливості функціональних тестів з навантаженнями з метою визначення адаптаційних ресурсів організму внутрішньоутробного плода, матково-плацентарного комплексу, функціональних порушень і прогнозу ефективних пологів зі сприятливим перинатальним результатом. Їхня доцільність і користь обґрунтовуються необхідністю оптимізації вибору адекватної моделі розродження, а також своєчасною організацією профілактичних, діагностичних, терапевтичних, реабілітаційних заходів.

Ключові слова: адаптаційний ресурс, плід, окситоциновий тест, звуковий вплив.

Функціональні проби (ФП) є технологіями, які дозволяють оцінити загальний стан організму і його окремих систем у контексті їхніх резервних можливостей, особливостей адаптації до навантажень, які певним чином імітують стресові впливи.

ФП розрізняють за двома критеріями:

1) за характером «подразнювального» впливу (наприклад, фізичні навантаження, зміна положення тіла, затримка дихання, фармакологічні проби тощо);

2) за типом показників, що реєструються, у якості яких використовуються константи, що мають певну шкалу вимірювань (зокрема параметри системи кровообігу, виділень тощо).

Так звана відповідна реакція у ФП (відповідь на дію «подразника») характеризує адаптаційний потенціал і залежить від морфофункціонального стану різних органів та систем, психічного статусу тощо.

У медичній практиці ФП використовуються давно і доволі широко, розглядаються як основа диференційованого, персоналізованого підходу під час обрання лікарської тактики при вирішенні деяких клінічних завдань: визначення передпатологічних станів, характеру й повноцінності пристосувальних реакцій, готовності до певних навантажень. Результати ФП частіше за все інтерпретуються на підставі оцінки функціонального стану серцево-судинної, дихальної, нервової систем тощо.

Оновлення знань в питаннях загальних основ технології ФП саме сьогодні має очевидну користь для лікаря, адже оцінювання функціонального стану є обов'язковою складовою частиною сучасної системної моделі медичного сервісу XXI сторіччя – «4P Medicine» (4P Medicine – a predictive, personalized, preventive and participatory approach to medicine – медицина, що провіщає, персоналізована, попереджувальна, така, що передбачає участь самого пацієнта). Гарантією адекватної реалізації цієї системної політики слід вважати ідеологію перинатальної охорони плода, адже є аксіомою визначальна роль раннього онтогенезу у програмуванні й формуванні патології людини у наступні періоди життя.

Фахівці та експерти констатують, що завдяки високотехнологічному забезпеченню акушерських стаціонарів і відділень неонатальної реанімації останнім часом досягнуто зниження ранньої неонатальної смертності. Проте це не може приховати очевидний факт: частка мертвонароджуваності, яка не знижується, навіть підвищується, у структурі перинатальної смертності однозначно засвідчує дефекти *антенатальної* охорони

плода. Ні в Україні, ні в країнах світу з високим рівнем доходу і розвинутою системою охорони здоров'я на сьогодні немає технологій керування мертвонароджуваністю з медичних позицій. Останнім часом доведено, що окремі проблеми антенатального періоду, на перший погляд, не настільки значущі й впливові, як «великі акушерські синдроми», маніфестуються у дитячому віці: неврологічні розлади, відхилення психофізіологічного розвитку, порушення слуху, мовлення, поведінки. Тому кожен крок в напрямку підвищення надійності оцінювання стану внутрішньоутробного плода і критеріїв успішного завершення вагітності заслуговує на увагу.

Стратегія перинатального ризику як базова платформа перинатальної медицини XXI сторіччя передбачає, насамперед, раннє (оптимально – доклінічне) виявлення групи жінок, у яких вагітність чи пологи внаслідок розвитку ускладнень можуть призвести до народження хворої дитини з незадовільними перспективами життєздатності. Наступне забезпечення диференційованого підходу до ведення пацієнтки залежно від ступеня ризику має сприяти обґрунтуванню клінічної необхідності розширення показань до *програмованого розродження або для кесарева розтину* [9]. У таких умовах очевидно є необхідність подальшого вдосконалення методів діагностики патологічних станів плода з акцентом на виявлення доклінічних стадій конкретних нозологій.

У сучасну акушерську клініку увійшли настанови на комплексне обстеження вагітної і фетоплацентарного комплексу з використанням біохімічних, біофізичних, інструментальних методів. Кожний із них має свою «нішу» придатності. Найбільш доступним і поширеним методом є кардіотокографія. Але слід зазначити, що загальними особливостями цих методів, а у низці ситуацій навіть їхніми недоліками, є значний діапазон коливань індивідуальних даних та/або певний суб'єктивізм інтерпретації, а також те, що на підставі одиничних (одноразових) замірянь функціональних і біохімічних показників ефективний індивідуальний прогноз є малоздійсненним. Отже, досягнення кращого результату імовірно за використання інших підходів, зокрема, під час формування клінічних висновків на підставі попередньої об'єктивної оцінки адаптаційних ресурсів в умовах стресу.

В акушерській клініці технології ФП мають багаторічну історію. Об'єктом уваги (своєрідною точкою прикладання) традиційно вважається плід, тому ФП залишаються окремим розділом перинатальної медицини, можливості якого дотепер далеко не вичерпані.

Параметрами функціонального оцінювання плода в абсолютній більшості тестів є реакція серцево-судинної системи на ті чи інші зовнішні впливи. Слід погодитися, що у цьому розділі перинатальної медицини, на тлі численних пропозицій щодо методів тестування, накопичених даних щодо користі їхнього використання у певних контингентів вагітних, залишаються недостатньо опрацьованими питання діагностичної значущості варіантів інтерпретації результатів.

У даному повідомленні нам вважалося доцільним приділити найбільшу увагу апробованим, дещо суперечливим, на думку низки клініцистів, тому недостатньо поширеним функ-

ціональним тестам – окситоциновому і акустичному. Користь і перспективи для акушерської клініки сьогодні виходять на новий рівень розуміння через те, що на базі цих «старих» і навіть забутих тестів стало можливим вирішувати нові завдання, які постають перед сучасною акушерською клінікою.

Кожному акушеру зрозуміла важливість проведення індивідуального оцінювання потенційних можливостей дитини перенести родовий стрес, який є, ймовірно, найбільш важливим випробуванням у її житті і визначальним фактором щодо подальшого розвитку. Практика свідчить, що нерідко при однотипних вихідних умовах і аналогічних станах плода, за даними оцінювання сучасними рекомендованими методами, для них можливі різні результати пологів: народження умовно здорових дітей і дітей у стані вираженого дистресу. На жаль, у суб'єктивному сенсі найбільш звичним поясненням є спроби інкримінувати приховані лікарські помилки. Але при глибокому неупередженому аналізі у свідомому ставленні ключ, скоріше, можна віднайти у тому, щоб шляхом аналітичних дій з реакціями відповіді цих плодів в умовах моделювання пологових переймів продемонструвати у них різні потенційні можливості резервних і дублюючих механізмів адаптації та їхні приховані дефекти. Ймовірно, така ідеологія дозволить сформувати адекватну тактику розродження, визначивши ризики втрати контролю в умовах родового стресу та реалізувати у ході розродження профілактику прогнозованої патології.

Окситоциновий тест (ОТ) є класичною функціональною пробою (запропонована ще у 1972 р.), яка моделює пологовий процес шляхом штучного отримання переймів за допомогою утеротоніків. Незважаючи на нібито задовільне моделювання пологового процесу за інтенсивністю маткової активності, результати оцінювання стану плода за результатами цього стресового тесту, як свідчить практичний досвід, є дещо гіршими, ніж під час пологів. Це пояснюється тим, що діагностична цінність феномену децелерації під час вагітності і пологів пов'язана не тільки зі станом плода, а також з патогенетичною основою переймів до пологів та в інтранатальний період [2].

Вважається, що моделювання пологової діяльності засвідчує, насамперед, спроможність плаценти, але не прогнозує її відшарування або порушення пуповинного кровотоку [4].

Слід відзначити, що перейми під час пологів дещо відрізняються від індукованих тестових змодельованих маткових скорочень, насамперед, відсутністю особливих хвилових і виражених гемодинамічних процесів у стінках матки, а також відсутністю формування поясу дотику плода з маткою. Але загальною рисою реальних (природних) і тестових переймів є підвищений внутрішньоамніотичний тиск, що може спричинити зміни у плодово-плацентарному кровообігу, а отже, дає підставу використовувати як фізіологічне випробування готовності матково-плацентарно-плодової системи до пологів. Відсутність клінічно значущих тестових переймів має сприйматися як ознака недостатньої готовності матки до реалізації пологів протягом найближчих 2–3 діб.

Необхідними умовами для проведення ОТ є доношена вагітність та забезпеченість апаратурою для виконання кардіотокографічного дослідження. Для проведення ОТ найбільш популярними способами отримання індукованої перейми протягом декількох десятиріч є:

- 1) внутрішньовенне введення екзогенного окситоцину (0,01–0,005 ОД/хв протягом 10 хв, з можливістю збільшення дози до досягнення маткових скорочень)
- 2) або проведення мамарної аутоstimуляції, яка ініціює викид ендogenous окситоцину (мамарний, або ендogenous, стресовий тест).

Адекватною реакцією є скорочення матки, що починається протягом 10 хв. Нещодавно запропоновано третій варіант забезпечення стресового тесту при досягненні строку доно-

шеної вагітності – шляхом введення демокситоцину (синтетичний аналог окситоцину зі схожим механізмом дії) інтрацервікально 12,5 МО (фрагмент 1/4 таблетки дезаміноокситоцину) [11]. Такий варіант тесту дозволяє з високою прогностичною ефективністю не тільки отримати відповіді щодо реактивності матки, її сенсibiliзації до окситоцину, оцінити адаптаційні можливості плода на змодельовану перейму, а й сприяє в умовах достатньої готовності до пологів «запуску» родової діяльності протягом 4–6 год без додаткового використання спеціальних ініціуювальних засобів.

Оцінка результату стосовно стану плода інтерпретується як:

- *позитивний тест* (поява об'єктивних ознак проблеми, яку слід уникнути: у контексті оцінювання стану плода це є ситуацією, у якій не менше 2/3 переймів супроводжуються пізніми децелераціями, відповідно – прогнозований дистрес під час пологів);
- *сумнівний* (децелерації охоплюють менше 2/3 переймів, доцільне повторне дослідження протягом декількох діб)
- або *негативний* (відсутні об'єктивні критерії, що свідчать про проблеми, – децелерацій немає, сприятливий прогноз пологів для плода).

Перейми гіпертонічного характеру та дискоординовані маткові цикли потребують усунення доступними засобами. Децелерації на їхньому тлі вважаються псевдопатологічною реакцією.

У подальшому акценти в інтерпретації патологічних варіантів ОТ перемістилися на феномен акцелерації. Стало зрозумілим, що відсутність реакції акцелерації під впливом подразнювального фактора є недобрим прогностичним маркером.

ОТ відрізняється невисокою собівартістю, специфічністю (частота хибнонегативних результатів у межах 1–6%). ОТ також сприяє вирішенню тактично значущих питань:

- перспективи пологів через природні шляхи з позитивним результатом або
- необхідність уникнення плодом пологового стресу, доцільність додаткового застосування преіндукції для формування кращої готовності до пологів;
- відмова заздалегідь або прийняття за можливе застосування під час пологів утеротонічних засобів для корекції гіпотонічної дисфункції.

Заслужує на увагу запропонований останнім часом спосіб оцінювання стійкості плода до внутрішньоутробної гіпоксії за М.Ю. Гаускнехт, призначений для визначення прогнозу пологів [10]. Сутністю способу є сонографічна візуалізація плода у сагітальній проекції порожнини матки під час добровільної затримки дихання вагітною. При цьому фіксують проміжок часу між початком апное у жінки і моментом появи у плода дихальних рухів. Установлено, що значення проби Гаускнехт більше 30 с свідчить про високу стійкість плода до гіпоксії і високу вірогідність народження здорової дитини. Значення проби Гаускнехт менше 10 с засвідчує низьку стійкість плода до гіпоксії, дозволяє прогнозувати високу вірогідність розвитку асфіксії під час пологів з виділенням меконію у навклоплідну рідину, необхідність неонатальної реанімації і виникнення симптомів гіпоксично-ішемічних церебральних уражень після народження. У зв'язку з цим для оптимізації перинатального результату необхідно забезпечити високу готовність для невідкладного проведення кесарева розтину або для надання реанімаційної допомоги новонародженому.

Привабливу перспективу має поширення практики ФП для отримання відповіді щодо прогнозування успіху спроби пологів та їхнього перебігу у жінок з кесаревим розтином (КР) в анамнезі. У разі свідомого обрання ними вагінальних пологів необхідно пересвідчитися, чи здатна матка, яка зазнала у минулому гострої травми і репаративного процесу, до здійснення пологів і чи витримає плід, який розвивався в оперованій матці, пологовий стрес.

З такою метою запропоновано використання функціонального тесту на активність нижнього сегмента матки [6].

Сутністю його є аналіз змін у різних відділах матки (тіло, шийково-перешийкова ділянка) на тлі тестових маткових скорочень (в ОТ) у зіставленні з фазою розслаблення. Оптимальною технологією тесту на активність нижнього сегмента є поєднання способу В.І. Краснополського і співавторів [8] й оціночних критеріїв, означених С.Л. Воскресенським у межах ультразвукової діагностики в активну фазу пологів [3]. За цими критеріями розрізняють три типи реакції матки, характерної для активної фази пологів:

- 1) збільшення товщини на 1–3 мм під час перейми – активний тип;
- 2) стоншення під час перейми, що можна вважати пасивним типом;
- 3) «німий» тип, для якого характерним є відсутність зміни її товщини під час перейми та без неї.

На відміну від цього, активність матки у жінок з КР в анамнезі аналізується шляхом оцінювання поведінки нижнього сегмента в умовах змодельованої перейми. При цьому тест забезпечується зовнішньою токографією і трансвагінальною ехографією.

Даний підхід є, на нашу думку, найбільш адекватним для оцінювання шансів на успішні вагінальні пологи, оскільки відповідає на запитання щодо функціональної повноцінності нижнього сегмента оперованої матки. Найвищий ризик в уявленні лікаря, що наважився вести пологи у жінки з КР в анамнезі, має активна фаза пологів. Тому оцінювання реакції нижнього сегмента логічно пов'язати з прогнозом успіху пологів. Зміни товщини нижнього сегмента у період часу: перед переймою – на максимумі систоли – в діастолу – під час повного розслаблення матки пов'язані з процесами контракції, ретракції і дистракції м'язових елементів [1, 2]. Морфологічно повноцінність нижнього сегмента, його спроможність в умовах маткового скорочення проявляється правильною «активністю» нижнього сегмента. Натомість відсутність реакції – «німа» поведінка нижнього сегмента – найбільш вірогідно є наслідком порушення взаємодії з іншими відділами матки, що прогнозовано позначається нефективністю маткових скорочень, а отже, нездатністю до самостійних пологів.

«Активний» тип реакції нижнього сегмента, який характеризується збільшенням товщини міометрія під час перейми, треба інтерпретувати як сприятливий варіант для пологів після КР з неускладненим перебігом. Незважаючи на прогностичну значущість тесту активності нижнього сегмента у жінок з КР в анамнезі, для більш повного оцінювання його доцільно використовувати дослідження особливостей васкуляризації тканин. Цей підхід дозволяє усунути деякі майже запрограмовані суб'єктивні неточності, пов'язані з тим, що моделювання активної фази пологів не є абсолютним, а скоріше, умовним.

Нормальні зміни маткової гемодинаміки на тлі тестових маткових скорочень у жінок з інтактною маткою характеризуються збільшенням швидкості артеріального кровообігу, зниженням периферійного спротиву судинного русла матки [5, 12]. У низхідних гілках ці процеси відбуваються більш активно, ніж у висхідній: зниження індексу резистентності (ІР) у висхідній гілці маткової артерії (МА) становить 7,1%, тоді як у низхідній – 21,3%. Це відповідає змінам периферійного спротиву судин у різних відділах матки на початку фізіологічної скоротливої діяльності матки, адже перерозподілення загального маткового кровообігу «на користь» низхідної гілки забезпечує активізацію кровопостачання нижнього сегмента і шийки матки, тобто тієї ділянки матки, динаміка якої характеризує перший період пологів.

Інша картина спостерігається у жінок з рубцем у нижньому сегменті матки: ІР у висхідній і низхідній гілках у спокої практично не розрізняється. Але при цьому зміни в умовах тестових скорочень відрізняються залежно від функціональної спроможності матки до здійснення пологів, що дозволяє від-

значити їхній прогностично-діагностичний зміст. З успішною спробою пологів в умовах функціональної проби асоціюються зміни гемодинаміки, аналогічні фізіологічним. Невдала спроба пологів співвідноситься з протилежною динамікою – підвищенням ІР у низхідній гілці МА на 13,5% при зниженні ІР у висхідній на 11,8%. Васкуляризація шийки матки характеризується як помірна або мізерна, показники венозного кровообігу в ній не змінюються, що свідчить про відсутність інтенсифікації кровопостачання під впливом маткових скорочень.

Отже, до прогностичного алгоритму щодо вибору тактики завершення вагітності доцільно включати даний тест на функціональний стан оперованої матки, аби уникнути зайвих невіправданих ризиків для матері і плода і своєчасно зробити висновок про недоцільність спроби вагінальних пологів або, у разі протилежного варіанта, об'єктивізувати шанси на позитивний результат.

Можливості використання акустичної стимуляції для оцінювання стану плода засвідчені шляхом емпіричного досвіду у першій половині минулого сторіччя у результаті спостережень за «зміною поведінки» внутрішньоутробного плода у відповідь на звуковий сигнал. Першим привертало увагу посилення рухової активності, а пізніше також було відзначено підвищення частоти серцевих скорочень. Подібні реакції, як з'ясувалося згодом, спричинюють не тільки акустичні коливання, а й вібрація від генератора звуку. Тому дефініціями, якими визначають звукові впливи на плід, є і *акустична*, і *віброакустична* стимуляція. Важливо, що стабільність реакції плода на звуковий подразник забезпечується тільки при розташуванні джерела звуку близько до передньої черевної стінки матері, у ділянці проєкції головки плода.

Якщо більшість ФП, застосовуваних у перинатології, засновані на індукованих змінах в організмі матері, наслідках впливу на інтенсивність матково-плацентарної гемодинаміки, котрі, у свою чергу, вторинно, опосередковано впливають на серцеву діяльність плода, то акустичні стимули за певних умов є факторами прямої, безпосередньої дії на плід.

Такими умовами є використання «антифонів» (спеціальні навушники) жінкою під час подачі акустичного сигналу, адже мати чує звуки, які спрямовуються плоду, а також шум навколишнього середовища. При цьому можливо є не тільки пряма реакція плода, а й опосередкована, через серцево-судинну систему вагітної, яка реагує на сигнал і сторонні звуки. Тому обмеження сприйняття будь-яких шумів жінкою є обов'язковим.

Установлено, що типовими реакціями плода на акустичну стимуляцію є:

- 1) активація рухливої активності плода;
- 2) кардіоакцелерація;
- 3) респіраторні зміни (Dornland's Medical Dictionary for Healthcare Consumer).

Ефект акустичної стимуляції доношеного плода – це також зростання активних ковтальних рухів плода, що супроводжується зменшенням об'єму навколоплідних вод.

Популярність тесту з акустичною стимуляцією (ТАС) у 80-і роки ХХ сторіччя, зацікавленість акушерів-гінекологів, кардіологів, аудіологів, невропатологів в багатьох країнах, зокрема у США, в його багатовекторному потенційному прогностичному змісті сприяли винесенню ВООЗ у 1982 р. резолюції щодо доцільності вивчення реакції серцевої діяльності плода на звукову стимуляцію як методу функціонального оцінювання його стану.

У наступні десятиріччя долю функціональних проб у перинатології взагалі, й ТАС зокрема, затьмарили нові технології дослідження стану плода, удосконалення оціночних підходів до кардіотокографії, впровадження електронних і комп'ютерних систем. Сьогодні у медичних закладах України ТАС з діагностично-прогностичною метою майже не використовується, за виключенням науково-дослідницьких цілей. Проте є підстави очікувати нову хвилю інтересу до акустичного тесту.

Вважається, що даний тест дозволяє отримати більш повні уявлення про функціональні можливості, рівень координації центральної нервової системи і рівень повноцінності адаптаційних реакцій в умовах пологового стресу порівняно з нестресовим і окситоциновим тестами [1].

На сьогодні отримані докази морфофункціональної зрілості слухового аналізатора у доношених і недоношених (відповідно терміну 24–28 тиж гестації) новонароджених. Тому дослідження стану плода шляхом ТАС можливі заздалегідь – до доношеного терміну вагітності, що дає підстави не тільки визначитися з оптимальною для плода тактикою розродження, а й своєчасно скерувати батьків на розвиток перинатальних комунікацій з внутрішньоутробним плодом.

Процеси дозрівання слухових центрів, як відомо, закінчуються на межі II – на початку III триместра вагітності, коли равлик та його центральні рецептори повністю розвинені. З цього гестаційного терміну в організмі плода існують умови для формування сенсорної відповіді під впливом звукового подразника. З того часу також розпочинає функціонувати автономне управління частотою серцевого ритму у здорового плода людини. Сприйняття звуку плодом можливо по аферентним нейронам у слухові центри нервової системи і шляхом передачі на еферентні нейрони з наступним включенням механізмів сполучених нейронів. Таким чином забезпечуються центральні регуляторні процеси і узгодження слухової реакції з функцією інших систем, у тому числі серцево-судинної.

Існують декілька варіантів проведення ТАС: шляхом подачі однократного, багатократного або серійного звукового імпульсу. Використовуються акустичні імпульси у діапазоні частот 750–3000 Гц, інтенсивністю 80–125 дБ, тривалістю від 2 до 5 с [1, 4]. Проте питання стандартизації частоти, тривалості проведення ТАС, оптимальної характеристики звукового стимулу, уніфікації номенклатури оцінювання результатів тестування дотепер не узгоджені та є предметом суперечок.

Результати ТАС оцінюють як:

- *реактивний* (отримання реакції у формі кардіоакцелерації на 15 уд/хв через 10–12 с тривалістю не менш 15 с, відповідає благополуччю плода) або
- *ареактивний* (кардіоакцелерація менше 10 уд/хв, вірогідність оцінки за Апгар при народженні нижче 7 балів),
- а також *сумнівний*.

Ареактивний і сумнівний результати ТАС обґрунтовують потребу повторного і додаткового обстеження плода, особливо при поданні однократного стимулу, адже припускається можливість фізіологічної рефрактерності на одиничний сигнал.

Функциональные пробы как составляющая часть дифференцированного индивидуализированного сопровождения при беременности (Клиническая лекция)

Л.Г. Назаренко, Л.А. Гук

В статье освещены возможности функциональных нагрузочных тестов с целью определения адаптационных ресурсов организма внутриутробного плода, маточно-плацентарного комплекса, функциональных нарушений и прогноза эффективности родов с благоприятным перинатальным исходом. Их целесообразность и польза обосновываются необходимостью оптимизации выбора адекватной модели родоразрешения, а также своевременной организацией профилактических, диагностических, терапевтических, реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: адаптационный ресурс, плод, окситоциновый тест, звуковое воздействие.

Нові діагностично-прогностичні можливості ТАС відкриті у 90-і роки ХХ сторіччя, коли у Республіці Сербія були отримані перші результати пілотного дослідження «Пренатальний скринінг слуху» (М. Sovilj, А. Ljubic, 1992). Пренатальний скринінг слуху визначений як метод для ранньої детекції ступеня розвитку здатності чути. Він заснований на реєстрації змін кровотоку у середній мозковій артерії плода у положенні жінки лежачи під впливом певного звукового стимулу на ділянку проекції скроневої кістки плода. Зміни пульсаційного індексу до 12% є нормальною реактивністю при вагітності низького ризику. Підвищення значень реєструють у 2/3 випадків вагітності високого ризику, це співпадає з низькою оцінкою за Апгар і розладами неонатальної адаптації, а в подальшому асоціюється зі зниженням психофізіологічного розвитку дитини щодо здібності прийому, оброблення і реакції на звукові стимули. Слід погодитися, що така інформація має важливе значення у контексті профілактики прогнозованих порушень із застосуванням сучасних аудіо- і лінгвістичних процедур, заохочення і навчання батьків технологій пренатальних комунікацій, своєчасного встановлення діагнозу порушень слуху і мовлення.

У грудні 2013 року опубліковано Кокранівський систематичний огляд «Віброакустична стимуляція плода для підтвердження результатів оцінки його благополуччя», ініційований проф. Джеймсом Нейлсоном (Сінгапур, кафедра материнської фетальної медицини). В огляд включено 12 досліджень із загальною кількістю учасників 6822 особи. У висновку зазначено, що віброакустична стимуляція є більш результативною, знижуючи частоту ареактивної кардіотокографії та скорочуючи час тестування, дає унікальні можливості оцінити, як плід реагує на зовнішнє середовище. Відзначено необхідність додаткових проспективних рандомізованих досліджень для подальшого відпрацювання клінічної користі цієї методики для рутинного використання. Перспективи цих досліджень стосуються важливих результатів, таких, як втрата і порушення слуху плода через можливі кохлеарні пошкодження, порушення неврологічного розвитку дитини, зв'язок перинатального наслідку із стресовою реакцією матері, її тривожністю.

Узагальнюючи наведені відомості, маємо підстави зазначити, що у сучасній акушерській клініці відкриті нові можливості подальшого вдосконалення технологій ФП. Їхнє запровадження продиктовано потребами ефективного реалізації стратегії перинатального ризику та має слугувати предметом обміну досвідом і професійного обговорення.

Functional tests as a component of differentiated individualized support during pregnancy (Clinical lecture)

L. Nazarenko, L. Guk

The possibilities of functional stress tests are highlighted from the point of view of determining the adaptation resources of the fetus, the uteroplacental complex, functional impairments and the prediction of the effectiveness of births with a favorable perinatal outcome. The expediency and benefits are justified by the need to optimize the choice of an adequate model of delivery, as well as the timely organization of preventive, diagnostic, therapeutic, and rehabilitation measures.

Key words: adaptation resource, fetus, oxytocin test, sound effect.

Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58. E-mail: dr.lgn@ukr.net

Гук Людмила Александровна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айламазян Э.К. Использование дозированного звукового воздействия для оценки состояния внутриутробного плода // Акушерство и гинекология. – 1984. – № 6. – С. 44–46.
2. Воскресенский С.Л. Длительность безопасной инфузии утеротоников при родах в срок / С.Л. Воскресенский, Е.Н. Луканская, М.Л. Тесакова и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII. – Вып. 4. – С. 22–28.
3. Воскресенский С.Л. Ультразвуковая диагностика в родах / С.Л. Воскресенский // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1993. – № 2. – С. 110–119.
4. Воскресенский С.Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Доплерометрия. Биофизический профиль: учеб. пособие. – Мн.: Книжный Дом, 2004. – 304 с.
5. Гришаева Л.А. Оценка венозного кровотока в шейке матки при физиологическом течении прелиминарного периода / Л.А. Гришаева, М.Л. Чехонацкая // Медицинские интернет-конференции ID: 2013-03-257-A-2362. <https://medconfer.com/node/2362>
6. Дуброва Л.Ю. Удосконалення медичного спостереження і розродження жінок з кесаревим розтинном в анамнезі: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. Акушерство і гинекологія. – К., 2013. – 18 с.
7. Недорезова К.М. Профілактика перинатальної патології у жінок з кесаревим розтинном в анамнезі: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. Акушерство і гинекологія. – К., 2013. – 18 с.
8. Пат. Российская Федерация, RU (11) (13) С1 (51) 6 А61В17/42. Способ ведения родов у женщин с оперированной маткой / Краснополский В.И., Мареева Л.С., Белоусов М.А., Шалаев О.Н.; опубл. 1996.12.10.
9. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия в. 2.0 // Status Praesens. – 2017. – 872 с.
10. Радзинский В.Е. Проба Гаускнехт как способ прогнозирования кесарева сечения и реанимации новорожденного / В.Е. Радзинский, Н.А. Уракова, А.Л. Ураков, Д.Б. Никиток // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. – 2014. – № 2. – С. 14–18.
11. Пат. № 77310 України, МПК А61К 38/11 (2006.01) А61В 5/0444 (2006.01). Спосіб оцінки готовності організму до пологів і стану плода при доношеній вагітності. Л.Г. Назаренко, К.М. Недорезова, Н.М. Соловйова [та ін.]; Заявник та патентовласник ХМАПО. – № u2012 08760; заявл. 16.07.2012; опубл. 11.02.2013, Бюл.№3.
12. Чехонацкая М.Л. Изменения венозного кровотока в нижнем сегменте и шейке матки при физиологическом течении прелиминарного периода / М.Л. Чехонацкая, Н.Е. Яннаева, И.Е. Рогожина, В.О. Бахмач // Саратовский научно-медицинский журнал / Saratov Journal of Medical Scientific Research. – 2012. – Vol. 8, № 3. – С. 729–733.

Статья поступила в редакцию 30.05.2019

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

1. Функціональні проби (тести) дозволяють оцінити:

- Стан здоров'я
- Рівень функціональних можливостей
- Психоемоційний стан та фізичний розвиток.

2. До методів оцінювання стану плода при вагітності високого перинатального ризику у терміні доношеної вагітності належить:

- Стрес-ехокардіографія з добутамінном
- Ортоститична проба
- Окситоциновий тест.

3. Клінічними критеріями для зупинення стресового тесту з утеротоніком є:

- Досягнення максимально допустимої частоти серцевих скорочень плода
- Розвиток ознак гіпердинамічної дисфункції матки
- Поява акцелерацій серцевого ритму плода.

4. Тест з акустичною стимуляцією плода:

- Можна проводити, починаючи з 28 тиж вагітності
- Є інформативним з моменту появи відчуття рухової активності плода
- Доцільно проводити лише вагітним з порушеннями слуху.

5. Необхідними показниками для оцінювання проби Гаускнехт є:

- ЧСС матері
- Зниження систолічного артеріального тиску або його підвищення >200 мм рт.ст.
- Поява у внутрішньоутробного плода дихальних рухів.

6. Функціональну пробу на активність нижнього сегмента для прогнозу пологів у жінок з рубцем матки проводять:

- В активну фазу пологів

- В умовах окситоцинового тесту або у преліминарний період
- Жінкам з двома кесаревими розтинами в анамнезі.

7. «Німія» або пасивний тип поведінки нижнього сегмента є:

- Результатом відсутності психологічної готовності жінки до пологів
- Проявом порушень взаємодії нижнього сегмента з іншими відділами матки
- Вісцеральним маркером дисплазії сполучної тканини у жінки.

8. Фізіологічні зміни гемодинаміки характеризуються:

- Стабільністю індексу резистентності у висхідних і низхідних гілках маткових артерій у відповідь на перейму
- Незначним підвищенням індексу резистентності у низхідних гілках маткової артерії
- Суттєвим зниженням індексу резистентності у низхідних гілках маткової артерії.

9. Зміни гемодинаміки матки у жінок з рубцем у нижньому сегменті після кесарева розтину:

- Доповнюють прогностичний алгоритм і об'єктивізують оцінювання шансів на успіх вагінальних пологів
- Засвідчують наявність плацентарних порушень
- Не мають діагностично-прогностичного значення у жінок з кесаревим розтинном в анамнезі.

10. Пренатальний скринінг слуху:

- Є тестом на виявлення дітей з кохлеарними пошкодженнями
- Проводиться для діагностики фетоплацентарних порушень
- Підтверджує своїми результатами, що пренатальний плід здатен відчувати звукові стимули.

Патологія нижнього відділу генітального тракту – стратегія і тактика лікування

Інфекційні захворювання нижніх відділів генітального тракту є найпоширенішими серед населення. Залежно від характеру збудника вагініт класифікується на грибковий (переважно *Candida*), трихомонадний, бактеріальний або змішаної етіології. Вульвовагінальний кандидоз – найвідоміша з вагінальних інфекцій, поширеність якої, імовірно, спричинена самолікуванням протигрибковими препаратами, що продаються без рецептів, і рекламою у популярній пресі. Багато жінок припускаються помилки, вважаючи, що їхні вагінальні симптоми виникли через наявність дріжджової інфекції або через діагностичну помилку лікаря. Лікувальні заходи у цьому випадку передбачають застосування пероральних препаратів і ліків місцевого (топічного) використання. Фармакологія сьогодні розвивається шаленими темпами. Постійно з'являються нові лікарські засоби, у тому числі і для лікування кандидозу. В огляді продемонстровано, наскільки обґрунтованою і дійсно ефективною є топічна терапія препаратами Ломексин® та Тержинан під час лікування інфекційних захворювань нижніх відділів генітального тракту.

Ключові слова: вульвовагінальний кандидоз, *Candida albicans*, *Candida non-albicans*, бактеріальний вагіноз, цервіцит, Тержинан, лактобактерії, Ломексин®.

Пирогова Віра Іванівна, професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФГДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

З патології нижнього відділу генітального тракту вагінальні інфекції є джерелом значної захворюваності серед жінок. Вагінальні інфекції сьогодні представлені двома групами інфекцій – бактеріальні вагінальні інфекції та інфекції, які передаються статевим шляхом (ПСПШ). Головними причинами інфекційного вагініту є вульвовагінальний кандидоз, трихомоноз і бактеріальний вагіноз, які нині розглядаються як відображення порушення імунобіологічного стану організму. Ці особливості перебігу вагінітів та вагінозів складають певні труднощі як для лікаря, так і для пацієнтів, тому що через переважання полімікробної етіології процесів існує схильність до хронізації рецидивування процесу. Це не покращує комплаєнсу хворих і змушує їх ходити від лікаря до лікаря, сподіваючись знайти універсальну таблетку, яка вилікує від усього і надовго.

Особливої актуальності у сучасному світі набула проблема вагінального кандидозу, яка у структурі інфекційної патології нижніх відділів статевих органів є надзвичайно серйозною. Останніми роками частота цієї патології зростає більше ніж удвічі. Також збільшилася кількість хронічних і часто рецидивних форм грибкового ураження піхви. Так, близько 75% жінок протягом життя переносять хоча б один епізод вагінального кандидозу, а у 40–50% з них розвивається щонайменше один рецидив. Збудником захворювання є дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Підвищення частоти кандидозних інфекцій пов'язано зі зміною структури збудників, які раніше були представлені виключно *C. albicans* (збудники захворювання у 80% випадків), а сьогодні існує тенденція до переважання видів *Candida non-albicans* (збудники захворювання у 20%), найпоширенішими з яких є *C. glabrata* та *C. parapsilosis*. Практикуючий лікар часто стикається з проблемою ідентифікації збудників, але не через труднощі проведення лабораторного обстеження, а тому, що за певних соціально-економічних умов пацієнтка він не завжди може відправити їх на глибоке обстеження для чіткого з'ясування – якої природи ті чи інші зміни у їхньому здоров'ї.

На сьогодні відомо, що стратегією антибактеріальної терапії рецидивної вагінальної інфекції є, по-перше, усунення патогенної флори або надмірного розмноження аеробно-анаеробної вагінальної резидентної флори, а потім – відновлення нормального стану мікробіоти піхви.

За наявності певної кількості різноманітних конкуруючих підходів лікарі постійно вирішують питання: треба засто-

совувати системну терапію вагінальних інфекцій чи можна зрештою зупинитись на топічному (тобто місцевому) використанні антибактеріальних засобів? Конкуруючої позиції тут бути не може, тому що в різних умовах необхідно використовувати той чи інший підхід. Єдине, про що слід пам'ятати, – топічна терапія нині має деякі переваги: вона справляє менший токсичний вплив на пацієнтку. За наявності великої кількості екстрагенітальної патології (ЕГП) – травного тракту, печінки та ін. – не завжди можливо і реально призначити жінці системну терапію, хоча це буває краще потрібно.

Не слід забувати, що природа передбачила досить потужний бар'єрний захист верхніх відділів генітального тракту, адже це та ділянка, яка призначена для виношування і народження дитини, тому має бути добре захищеною від інфікування. Анатомічні особливості жіночої статевої системи (наприклад, зімкнена статевая щілина або складчасті стінки піхви) діють до певного часу. Після початку статевого життя чи пологів цей анатомічний бар'єр не є таким вираженим. Вузько-складчастий канал шийки матки і закриті внутрішні і зовнішні вічка – знову ж таки після пологів або після різноманітних інструментальних втручань у порожнині матки також виступають не повністю спроможним захисним бар'єром. Густий слиз у каналі шийки матки і велика кількість різноманітних імунокомпетентних структур (зокрема лімфоїдні структури), які щільно представлені у навколоматковій і навколошийковій клітковині, є продукцією секреторного імуноглобуліну А (синтезується місцево лімфоцитами) і бактеріоцинів, що продукуються резидентною лактобактеріальною флорою піхви. Саме ця бар'єрна функція шийки матки постійно піддається впливу шкідливих факторів, тому надзвичайно важливо при існуванні різних моментів неспроможності цих бар'єрів своєчасно попереджати висхідне інфікування.

Для того щоб попередити висхідне інфікування, лікарю слід звернути увагу на природу інфекцій, які спричинюють патологію, в першу чергу цервіцитів. Цервіцити ізольованими практично не бувають, вони завжди виникають на тлі вагінітів і вагінозів. Саме бактеріальний вагіноз створює умови для того, щоб полегшити інвазію таких збудників, як трихомонади, хламідії, вірус папіломи людини (ВПЛ), в уразливий епітелій шийки матки.

У розвитку хронічного бактеріального вагінозу відіграє значну роль *Gardnerella vaginalis*. Фермент сіалідаза, який продукує *Gardnerella vaginalis*, руйнує захисний шар слизо-

вої оболонки піхви (імуноглобуліни А), полегшуючи адгезію мікроорганізмів і утворення біоплівки на поверхні слизової оболонки, що створює умови для реплікації ВПЛ та підвищення його стійкості.

Крім того, треба розрізнити гострий і хронічний цервіцит. Гострий цервіцит сьогодні майже не спостерігається, це досить рідкісне захворювання. Пригадується випадок гострого цервіциту, який виник після пологів при інфікуванні стрептококами групи В. У хворой – кровотеча під час пологів, після пологів – розриви шийки матки, ослаблений імунітет. На тлі такого інфікування це практично був некроз шийки матки. Гострий цервіцит можна спостерігати і у разі інвазії гонококами, що сьогодні також спостерігається нечасто.

Багато жінок із вагінальними виділеннями вдаються до самолікування протигрибковими препаратами, які в аптеках продають без рецептів, зволікаючи з належною терапією. Тоді лікарі стикаються з проблемою хронічного цервіциту, що підтримується хронічними вагінітами і вагінозами.

Вилікувати цервіцит без відновлення мікробіоти піхви майже неможливо. Але треба пам'ятати про те, що цервіцит – це серйозна проблема, передусім для жінок, що прагнуть завагітніти. На сьогодні між цервіцитом і хронічним ендометритом поставлено знак рівності. Виявлення цервіциту у 90% випадків означає, що у цих пацієнток обов'язково наявний хронічний ендометрит. Якщо цервіцит своєчасно не лікувати, надалі це призводить до сальпінгітів та сальпінгоофоритів.

Здебільшого хронічний цервіцит, а хронічне запалення сьогодні розглядається як тригер проліферативних і злоякісних процесів, є процесом, який підтримує і зумовлює розвиток у майбутньому дисплазій і злоякісного переродження шийки матки, особливо при поєднанні з інфікуванням ВПЛ з високоонкогенними штамми. Тому з безлічі препаратів, які сьогодні використовують для поєднаної терапії вагінітів, вагінозів і цервіцитів слід обирати препарати з доведеною ефективністю.

Один з представників цієї групи препаратів – широко відомий Тержинан. Який добре зарекомендував себе на практиці, цей багатокомпонентний препарат для топічної терапії має значущі переваги, тому що містить:

- тернідазол, який має широкий спектр дії на анаероби, аероби і трихомонади;
- неоміцин – антибіотик потужного спектра дії, здатний боротися з бактеріальними збудниками, як грампозитивними, так і грамнегативними;
- преднізолон – глюкокортикоїд протизапального місцевого характеру, що сприяє швидкому купіруванню тих проявів, до яких призводить патологія нижнього відділу генітального тракту;
- ністатин – дуже ефективний проти *Candida*.

Слід наголосити, що на сьогодні відзначається висока чутливість *Candida* до ністатину. Раніше його, як і пеніцилін, ампіцилін та ін., довгий час застосовували під час лікування багатьох інфекцій. Це врешті-решт призвело до втрати збудниками чутливості, через що лікарі припинили їх використовувати. Наразі змінилося коло збудників, знову з'явилася чутливість до цієї групи антибіотиків, тому лікування ністатином має позитивний терапевтичний ефект.

Слід окремо підкреслити переваги тернідазолу – це сполука, синтезована спеціально для місцевого (топічного) застосування, яка не всмоктується системно. Використовуючи його під час вагітності, важливо пам'ятати про той момент, що немає ризику впливу на плід.

Численними закордонними і вітчизняними дослідженнями на сьогодні доведена ефективність Тержинану при лікуванні вагінітів і цервіцитів. Для кращого розуміння переваг цього препарату не можна не зупинитись на результатах дослідження, яке присвячено порівнянню ефективності

Тержинану з свічками з хлоргексидином. Хлоргексидин – це хороший антисептик, але має певні особливості. Він діє переважно на аеробну флору, тому сьогодні позиціонується для лікування аеробного вагініту. Якщо йдеться про лікування бактеріальних чи змішаних інфекцій, то перевага надається Тержинану, який не тільки усуває запалення і незаражує уражені хворобою ділянки (протизапальний і антибактеріальний ефекти), а й завдяки комбінованій дії охоплює протитрихомонадні та протигрибкові спектри боротьби з інфекцією. Такі властивості засобу дозволяють використовувати його при різних формах перебігу захворювання, паралельно лікуючи й інші інфекції, які можуть маскуватися за симптомами молочниці в організмі.

Оцінювання мікробіологічної ефективності Тержинану продемонструвало більш ефективні результати лікування порівняно з препаратами, які містять хлоргексидин, тому що стосовно терапії міст-інфекції Тержинан був на рівні майже 100% виліковування, інші – на рівні 80%.

На сьогодні доведено, що одним з важливих елементів бар'єрного захисту верхніх відділів генітального тракту є наявність імуноглобулінів (зокрема імуноглобуліну А). Дослідження, проведені професором А.Я. Сенчуком (Національний медичний університет імені О.О. Богомольця), підтвердили, що за використання Тержинану активізується продукція імуноглобулінів А, що так само покращує антимікробний вплив.

Заслугове на увагу ще одне надзвичайно цікаве дослідження щодо ефективності Тержинану при різних змішаних інфекціях, зокрема при ураженні ВПЛ. На сьогодні чітко відомо, що ураження ВПЛ є невиліковною хворобою. Ще не вироблено жодного препарату (ані інтерферонів, ані інших цикловірів), який би впливав на цей вірус. Водночас, за наявності вагінітів, вагінозів збільшується ризик і створюються умови для інфікування ВПЛ. Слід докладніше розповісти про результати дослідження щодо оцінювання зміни вірусного навантаження і частоти виявлення папіломавірусної інфекції у жінок після лікування Тержинаном. Зверніть увагу:

- у 4% пацієнтів відсутність вірусного навантаження свідчить про те, що пройшла елімінація вірусу; важко сказати, що це виключно завдяки лікуванню Тержинаном, адже не слід виключати і саме елімінацію вірусу у молодих жінок, і це доведений факт;
- у 77% жінок зниження вірусного навантаження свідчить про зменшення запальних процесів в епітелії шийки матки, що також сприяє елімінації, тобто зменшенню кількості вірусів у тканинах;
- в 11% хворих не спостерігалось ніяких змін;
- у 9% – незначне підвищення вірусного навантаження.

Отже, під час терапії Тержинаном спостерігався ще і диференційно-діагностичний момент, тобто було виявлено, хто з цих жінок заслугове на найбільшу увагу, кого слід частіше обстежувати – і це пацієнтки, у яких фіксують підвищення вірусного навантаження. Цей факт свідчить про активну реплікацію вірусу і ризик проліферативних та злоякісних перетворень у шийці матки.

Лактобактерії як одна з основних резидентних бактерій піхви відповідає за наявність нормального стану мікробіології піхви. Переважно всі антисептики та антибактеріальні препарати, які застосовують під час топічної терапії, впливають на лактобактерії. Проводили дослідження у різних регіонах, у тому числі і в клініці на базі Львівського національного медичного університету, щодо використання Тержинану у терапії вагінальних інфекцій, які довели, що внаслідок комплексних впливів різних складників препарату створюються умови для відновлення пулу лактобактерій. При цьому діє конкурентна боротьба за продукти харчування для мікроорганізмів і відповідно спостерігається зростання і нормалі-

зачія саме титру лактобактерій, що відзначено у переважній більшості пацієнтів.

Важливим залишається питання стосовно парадоксів лікування. Після проведення антибактеріальної терапії симптоми зникають, жінка почувається добре, але через певний час (до 1–2 міс) у неї знову може розвинути кандидоз піхви. Чому? По-перше, для бактерій і для *Candida* потрібний різний кислотний стан піхви. Бактерії не люблять кислотний стан, залужують середовище, *Candida* обожують кислотне середовище (рН 4–3,8), що є сприятливим моментом для їхнього росту. По-друге, про що наголошувалось раніше, – серед причин рецидивів вагінального кандидозу сьогодні переважають збудники *Candida non-albicans*.

Аналізуючи спектр збудників бактеріального вагінозу за останні понад 30 років, можна дійти висновку, як кардинально змінювалась ситуація. Збільшилась кількість *C. glabrata* (перше місце серед збудників *C. non-albicans*), також збільшилась кількість випадків ураження *C. parapsilosis* та іншими бактеріями роду *Candida*, які у сукупності займають сьогодні до 20% у структурі збудників кандидозу. Головна особливість цих збудників – вони не чутливі до флуконазолів. Лікарі призначають і системну терапію, і місцеву, а у пацієнок все одно формується рецидивний тип вульвовагінального кандидозу. Тому слід звернути особливу увагу на причини, через які лікування не дає ефекту за наявності рецидивного вульвовагінального кандидозу.

Відомо, що кожний мікроорганізм має певні механізми агресії – вірулентності. *Candida* виробляє ферменти (кислі аспарагінові протеази), основна мета яких забезпечити проникнення гіфів *Candida* між клітинами слизової оболонки, доходячи до підслизової оболонки. Сьогодні усе частіше діагностують такий агресивний вагінальний кандидоз, коли гриби «проростають» через слизову оболонку у підслизовий шар саме внаслідок того, що наявні кислі аспарагінові протеази. Вони гідролізують імуноглобуліни, розривають міжклітинні зв'язки. Відповідно для того, щоб вплинути на цей патогенетичний механізм, необхідно не просто руйнувати клітину гриба, а блокувати його моменти інвазивності.

Особливості епідеміології вагінітів на сучасному етапі, а також необхідність відповідності обраного препарату зазначеним вище стандартам примушують проводити подальший пошук «ідеального» препарату для санації піхви при вульвовагінальному кандидозі. З цього приводу слід наголосити, що на сьогодні розроблено єдиний протигрибковий препарат, який має вплив на кислі аспарагінові протеази, – Ломексин® (діюча речовина – оригінальний інноваційний фентиконазол, патент на який має лише компанія «Рекорда-Ті груп»). Він випускається у формі вагінальних капсул і 2% крему. Фунгіцидні властивості препарату зумовлені шкідливою дією на клітинну мембрану грибів завдяки пригніченню біосинтезу ергостеролу, а також блокуванню цитохромоксидази та пероксидази. Однак, на відміну від інших місцевих азолів, Ломексин® безпосередньо пригнічує кислі протеази *Candida*, які пошкоджують слизову оболонку піхви і спричиняють запалення, та інгібує їхню продукцію. Нейтралізація кислих протеаз сприяє швидкому зменшенню проявів інфекції (біль, свербіж, печіння). Особливістю фентиконазолу є збереження фунгіцидного ефекту як у кислому, так і в нейтральному середовищі піхви, на відміну від більшості місцевих азолів.

Отже, під час терапії препаратом Ломексин® спостерігаються два паралельні моменти: руйнація самої клітини гриба та усунення факторів вірулентності. Закордонними і вітчизняними дослідженнями доведено, що такий ефект притаманний тільки фентиконазолу, а саме – препарату Ломексин®. Ефективність препарату без залежності від середовища піхви необхідна для надійної терапії, оскільки у широкій клінічній

практиці кислотність (рН) виділень зазвичай не визначають.

Коли лікар стикається з проблемою рецидивного вульвовагінального кандидозу, у першу чергу він повинен згадати про Ломексин®. За результатами досліджень, препарат, руйнуючи клітини грибів, не впливає на лактобактерії, а навпаки, створює умови для зростання пулу лактобактерій. Ефективне лікування за наявності усього спектра грибів, які можуть спричиняти вульвовагінальний кандидоз, у тому числі рецидивний, притаманно для Ломексину. Для руйнування *C. albicans* потрібна найменша доза Ломексину, трохи більша – для *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, а от *C. krusei*, *C. tropicalis* вимагають створення у тканинах досить високої мінімальної інгібувальної концентрації протигрибкового препарату, що досягається саме під час застосування Ломексину.

Ще однією перевагою препарату Ломексин® є термін дії у тканинах – 72 год. Це означає, що чим довше він діє, тим більше комплаєнс пацієнтів, тобто не треба ходити зі жменю препаратів, аби приймати їх тричі на добу. Тому ці 72 год є надзвичайно важливими. Використання препарату за наявності таких його характеристик дає досить високий ефект виліковуваності, який зберігається після наступних менструальних циклів. Адже відомо, що кожний цикл – провокація рецидиву вагінального кандидозу. За даними прямих порівняльних досліджень, лікування препаратом Ломексин® продемонструвало більшу ефективність порівняно з препаратом клотримазолу або кетоконазолу.

Крім того, з'ясовано, що фентиконазол демонструє антибактеріальну дію стосовно спектра бактерій, які зазвичай пов'язують із грибковою суперінфекцією шкіри і вагінальними інфекціями, а також протипаразитарну дію щодо найпростіших *Trichomonas vaginalis*.

Отже, фентиконазол може бути ідеальним альтернативним засобом для місцевого застосування під час багатокомпонентного лікування змішаних інфекцій, включаючи грибові, бактеріальні інфекції (у тому числі *Gardnerella vaginalis*), дерматофіти та/або *Trichomonas spp.*

Інтравагінальне застосування фентиконазолу пов'язане з високим показником мікробіологічної ефективності у хворих на вагінальний кандидоз, трихомоноз, бактеріальний вагіноз та зі змішаною інфекцією.

Існують різні схеми використання препарату Ломексин® для лікування пацієнок. Особливої уваги заслуговує вагінальна капсула Ломексин® 1000 мг. Для лікування інфекцій, спричинених *Trichomonas vaginalis*, та змішаних інфекцій (*Trichomonas* + *Candida*) слід застосовувати 1 капсулу 1000 мг. За необхідності – повторно застосувати через 24 год.

Для лікування інфекцій, спричинених *Candida*, слід 1 капсулу 1000 мг застосовувати одноразово ввечері. Якщо симптоми зберігаються, повторно застосувати 1 капсулу 1000 мг через 3 дні. Через 30 днів після закінчення терапії спостерігається 100% виліковування. Пацієнткам, які страждають на рецидивний кандидоз, лікування слід проводити 4–5 разів на рік: основний курс Ломексину той самий, додатково протягом трьох наступних місяців після останнього дня менструації застосовувати 1 капсулу 600 мг одноразово увечері (для порівняння: схема протирецидивної терапії флуконазолом триває 6 міс, що не сприяє комплаєнсу жінки та не додає їй здоров'я).

Ломексин® створює високу дозозалежну та тривалу (72 год) концентрацію фентиконазолу у піхві, крім того, його низька біодоступність (0,6%) забезпечує безпечність застосування та відсутність системної дії.

Отже, Ломексин® 1000 мг дає можливість лікувати хворих на вагінальний кандидоз, трихомоноз, бактеріальний вагіноз зі змішаною інфекцією у короткий термін, що значно покращує комплаєнс та ефективність терапії. Питання комплаєнсу дуже важливе, особливо сьогодні, ураховуючи інтен-

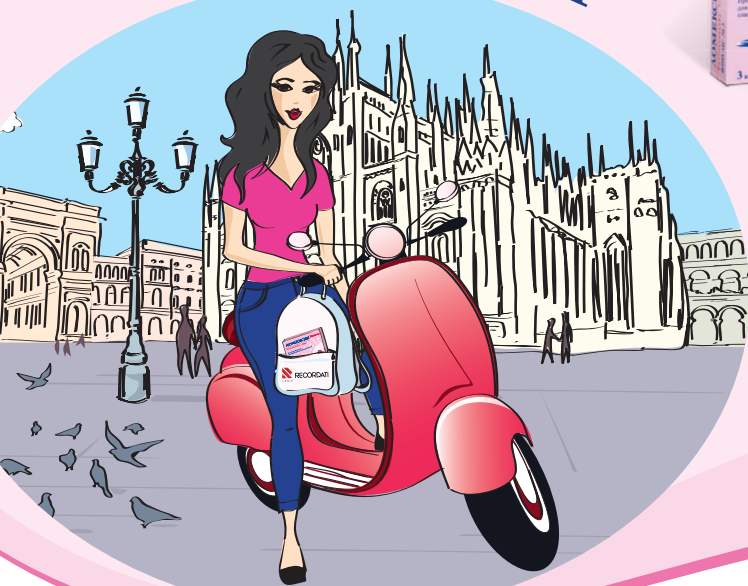


ТЕРЖИНАН



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 вагінітів, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: бактеріальних вагінітів, спричинених банальною піогенною мікрофлорою; неспецифічних вагінітів, що супроводжуються десквамативними виділеннями; трихомоназ 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 виразну протизапальну дію. Склад ексципієнтів дозволяє забезпечити цілісність слизової оболонки піхви та постійне рН. **Можлива побічна дія:** гіперчутливість, алергічний дерматит, висип, свербіж, кропив'янка, подразнення у місці застосування, ерозії, набряк піхви, вульвовагінальна еритема, вульвовагінальні біль або свербіж. Для докладної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **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/6094/01/03, термін дії необмежений. **Ломексин®, крем 2%.** Р.п. в Україні UA/6094/02/01, 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. Препарати виявляють високу фунгіцидну та фунгіцидну активність відносно дерматофітів (усі види *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*), *Candida albicans* та інших грибових інфекцій шкірних покривів та слизових оболонок. Препарати чинять антибактеріальну дію відносно грампозитивних мікроорганізмів. Ломексин® також виявляє активність відносно *Trichomonas vaginalis in vitro* та *in vivo*. Капсули вагінальні м'які та крем вагінальний застосовуються для лікування генітального кандидозу (молочниці): вульвовагінітів, кольпітів, змішаних інфекцій слизових оболонок статевих шляхів. Капсули вагінальні м'які 1000 мг застосовуються для лікування вагінального трихомоназа та змішаних вагінальних інфекцій, викликаних *Trichomonas vaginalis* та *Candida albicans*. Крем застосовується для лікування грибової, бактеріальної і змішаної інфекції шкіри різної локації. **Можлива побічна дія:** рідкісні реакції почервооніння, свербіж, висипання, еритематозного висипання, подразнення або відчуття печіння шкіри або слизової оболонки піхви. Для докладної інформації ознайомтеся з інструкціями для медичного застосування лікарських засобів. **Категорія відпуску лікарських засобів.** За рецептом. **Власник реєстраційного посвідчення:** Рекордати Айлэнд Лтд, Ірландія. **Виробник (капсули вагінальні):** Каталент Італі С.п.А., Італія. **Виробник (крем та крем вагінальний):** Рекордати Індустрія Хіміка е Фармасевтіка С.п.А., Італія

Затверджено до друку: червень 2019 р.

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

 RECORDATI
GROUP

сивний темп життя, щільний графік роботи та відряджень. Тому Ломексин® 1000 мг є препаратом вибору для забезпечення інтимного здоров'я пацієнок, особливо жінок, які ведуть активний спосіб життя.

Не можна обійти увагою ще один нюанс: як зробити лікування ефективнішим? Вульвовагінальний кандидоз не належить до інфекцій, що передаються статевим шляхом, але анатомічна будова статевих органів чоловіків передбачає можливість інфікування. Тому одночасно з лікуванням жінки для виключення можливого повторного зараження повинен лікуватися і її сексуальний партнер. Використання чоловіками препарату Ломексин® крем 2% покращує наслідки лікування, і поки воно триває, потрібно утримуватись, за можливості, від статевих актів або, принаймні, захищатись за допомогою пре-

зерватива. Захищеними статеві акти повинні бути і якийсь час після закінчення курсу – це допоможе уникнути рецидивів.

Підсумовуючи наведене вище, можна стверджувати: препарат Ломексин® 1000 мг завдяки унікальному потрійному механізму дії, широкому спектру активності проти патогенних мікроорганізмів, зазвичай причетних до вульвовагініту, а також можливості індивідуалізації терапії та покращення комплаєнсу, на чому сьогодні базуються всі підходи до лікування, зарекомендував себе як препарат вибору для лікування вагінального кандидозу, трихомонозу, бактеріального вагінозу та змішаної інфекції і може бути рекомендований для широкого застосування у гінекологічній практиці.

Підготувала О.М. Гончук

Патология нижнего отдела генитального тракта – стратегия и тактика лечения

Инфекционные заболевания нижних отделов генитального тракта являются самыми распространенными среди населения. В зависимости от характера возбудителя вагинит классифицируется на грибковый (преимущественно Candida), трихомонадный, бактериальный или смешанной этиологии. Вульвовагинальный кандидоз – самая известная из вагинальных инфекций, распространенность которой, вероятно, вызвана самолечением противогрибковыми препаратами, которые продаются без рецептов, и рекламой в популярной прессе. Многие женщины допускают ошибку, считая, что их вагинальные симптомы возникли из-за наличия дрожжевой инфекции или из-за диагностической ошибки врача. Лечебные мероприятия в этом случае предусматривают применение пероральных препаратов и лекарств местного (топического) назначения. Фармакология сегодня развивается бешеными темпами. Постоянно появляются новые лекарственные средства, в том числе и для лечения кандидоза. В обзоре продемонстрировано, насколько обоснованной и действительно эффективной является топическая терапия препаратами Ломексин® и Тержинан в лечении инфекционных заболеваний нижних отделов генитального тракта.

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, *Candida albicans*, *Candida non-albicans*, бактериальный вагиноз, цервицит, Тержинан, лактобактерии, Ломексин®.

Pathology of the lower part of the genital tract – the strategy and tactics of treatment

Infectious diseases of the lower parts of the genital tract are the most common among the population. Depending on the nature of the pathogen, vaginitis is classified into fungal (predominantly Candida), trichomonadic, bacterial or mixed etiology. Vulvovaginal candidiasis is the most famous of vaginal infections, the prevalence of which is likely to be due to the self-medication of antimycotic drugs for sale without prescription and advertising in the popular press. Many women are mistaken in believing that their vaginal symptoms are due to a yeast infection, or thinking of a doctor's diagnostic error. Therapeutic measures in this case involve the use of oral and local (topical) prescription drugs. Pharmacology today is developing at a crazy pace. A lot of new medicines, including those for the treatment of candidiasis, are constantly emerging. The review presents how substantiated and really effective is topical therapy with Terzigan and Lomexin® in the treatment of uncomplicated, complicated and recurrent candidiasis vulvovaginitis caused by *C. albicans* and *C. non-albicans*

Key words: vulvovaginal candidiasis, *Candida albicans*, *Candida non-albicans*, cervicitis, Terzhinan, lactobacilli, Lomexin®.

(Список літератури знаходиться в редакції)

Безпека та ефективність вітамінно-мінеральних комплексів з точки зору взаємодії мікронутрієнтів: погляд лікаря-фармаколога та акушера-гінеколога

Ймовірно, у багатьох з нас ще з дитинства сформувалася асоціація між поняттями «вітаміни» і «здоров'я». До того ж це постійно підкріплюється засобами масової інформації. Користь вітамінів безперечна, про небезпечні наслідки дефіцитів чули всі. Немає однозначної відповіді на запитання: «Чи отримує населення нашої країни достатню кількість вітамінів і мікронутрієнтів з продуктами харчування?», «Чи потрібно жінці у період прегравідарної підготовки та під час вагітності і в період грудного вигодовування вживати вітамінно-мінеральні комплекси?», «Які з безлічі препаратів для профілактики гіповітамінозу для майбутніх мам більш безпечні та ефективні?»

Дефіцит нутрієнтів може призвести до різних ускладнень вагітності. У зв'язку з цим важливу роль у забезпеченні повноцінного розвитку плода та профілактиці вроджених вад розвитку відіграє раціональне харчування жінок як на етапі підготовки, так і під час вагітності та грудного вигодовування. Найефективнішим методом відновлення вітамінодефіциту є регулярне вживання полівітамінних препаратів профілактичного призначення, а використання даних препаратів під час або після їжі забезпечує повну ефективну взаємодію вітамінів і мінералів з усіма компонентами їжі. У форматі круглого столу у ході семінарів «Здоров'я жінки у XXI столітті», які відбулися у Львові, Івано-Франківську, Харкові та Одесі під егідою НМАПО імені П.Л. Шупика, представлено погляд акушера-гінеколога і лікаря-фармаколога на сучасний полівітамінний комплекс АлфаВіт® Мама, який, на відміну від інших комплексів, розроблено з урахуванням наукових рекомендацій стосовно роздільного та сумісного застосування корисних речовин, що дозволяє уникнути небажаної їхньої взаємодії (антагонізму) і посилити сприятливі ефекти (синергізм).

Ключові слова: вітамінно-мінеральні комплекси, мікронутрієнти, вагітність, синергізм, антагонізм, алергенність, АлфаВіт® Мама.

Струк Тетяна Анатоліївна, канд. мед. наук, доцент кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти

Адекватна забезпеченість мікронутрієнтами під час вагітності є одним з важливих напрямків профілактики вад розвитку, преєклампсії, гестаційного діабету та інших патологій. За критеріями ВООЗ, існує перелік вітамінів і мінералів, які обов'язкові у прегравідарній підготовці та дозволені під час вагітності, а також скориговані з урахуванням гормональної терапії, якщо жінка таку отримувала. З іншого боку, вагітність сама по собі майже на 85% збільшує потребу у мікронутрієнтах, а під час лактації відбувається значна втрата організмом заліза і інших вітамінів і мінералів. Тому для збереження здоров'я цей період дуже важливий у житті жінки.

До того ж забруднення навколишнього середовища, геохімічний склад ґрунту, який за останні 100 років зазнав значних змін, а вирощені на ньому овочі і фрукти не містять необхідної кількості поживних речовин, також ускладнюють дефіцити. З великою часткою ймовірності можна припустити, що вітамінна і мінеральна потреба представників різних регіонів повинна повністю задовольнятися традиційною для даної групи національною кухнею з використанням продуктів з флори і фауни регіону проживання. Слід наголосити, що кулінарне оброблення також на 50 або навіть на 100% зменшує кількість вітамінів і мінералів у продуктах. Якщо масово перейти до вегетаріанства та сиродіння, це також не вирішить проблеми, а тільки сприятиме появі інших (білковий обмін тощо).

Сьогодні шалений темп життя змушує молодь нехтувати принципами раціонального харчування, часто вдаватися до перекусів фаст-фудом, що значно спотворює їхній денний раціон. Відтак норми і рекомендації ВООЗ досить умовні і потребують корекції для кожної людини.

За статистикою на сьогодні у період прегравідарної підготовки та під час вагітності у близько 80% пацієнток виявляють прихований гіповітаміноз. Наприклад, за результатами деяких досліджень біохімічних показників на 24-у тиждень вагітності у жінок, які не отримували жодних вітамінних дозаций, насиченість вітамінами і мікроелементами

дорівнювала: цинку – 73%, вітамін В₁₂ – 70%, вітамін В₁ – 66%, фолієва кислота – 64%, вітамін С – 50%.

Визначена щоденна норма вживання полівітамінів за місяць до зачаття та протягом всієї вагітності та грудного вигодовування (стандарти США, березень 2018 р.), передусім це стосується фолієвої кислоти. Протягом вагітності і періоду лактації використання вітамінно-мінерального комплексу асоціювалось з покращенням прогнозу: було виявлено, що вживання полівітамінів приводить до зниження частоти преєклампсії та трьох форм раку у дітей.

Заслугує на увагу чотирирічне дослідження з участю великої когорти вагітних (близько 2000 осіб) у терміні гестації до 16 тиж, яку розподілили на дві групи. Жінки першої групи регулярно вживали полівітаміни, другої – отримували вітаміни і мінерали тільки з їжею. У результаті у вагітних з некоригованими даними з урахуванням індексу маси тіла, расової приналежності та фізичної активності, які вживали полівітаміни, порівняно з тими жінками, які їх не отримували, знижувався ризик розвитку преєклампсії на 45% (майже у 2 рази).

Преєклампсія – одна з причин, що погіршує статистику материнської смертності і перебігу вагітності. На сьогодні важливо з'ясувати, з яким саме видом преєклампсії доводиться мати справу: артеріальна або плацентарна дисфункція, ЗВУР плода або гломерулонефрит і таке інше. Для діагностики виду преєклампсії сьогодні унікальним є аналіз на антитіла до певних тканин. Через це і різний прогноз вагітності при преєклампсії: в одних випадках – акцент на дитині, в інших – на матері.

За даними мета-аналізу 61 дослідження, на різних мовах опублікованих на ресурсах Medline, PubMed, EMBASE, Toxline, Healthstar and Cochrane databases за 40-річний період (1960–2005 рр.), оцінених двома незалежними рецензентами, вживання полівітамінних комплексів жінками у пренатальний період було асоційовано зі зниженням частоти онкології у дітей: лейкемії – на 39%, пухлин головно-

го мозку – на 27%, нейробластоми – на 47%. На сьогодні невідомо, які складові(а) серед полівітамінів забезпечують цей захисний ефект.

Сьогодні сайт з безпеки харчових добавок США рекомендує використовувати полівітамінінні комплекси у перинатальний період для того, щоб бути впевненими, що мати та майбутня дитина отримають достатню кількість нутрієнтів.

Окремо щодо фолієвої кислоти, яка на сьогодні є модним трендом і без обговорення призначається у постійному режимі. Не слід забувати, що надлишок фолатів збільшує онкоризику. Тому не поспішайте з висновками і великими дозами! Всесвітньою організацією охорони здоров'я (2017) рекомендовано щоденне вживання фолієвої кислоти у дозі не менше 400 мкг (0,4 мг).

Згідно з рекомендаціями Американської та Європейської агенцій з безпеки харчових продуктів, а також згідно Наказу № 1073 МОЗ України від 03.09.2017 р. щодо норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії, для жінок дітородного віку норма вживання фолієвої кислоти становить 400 мкг/добу, під час вагітності – 600 мкг/добу.

Знову таки, не слід надто збільшувати дозу фолієвої кислоти, якщо немає офіційно підтвердженого діагнозу фолатопатії.

Серед багатьох мікронутрієнтів для вагітних та жінок, що годують груддю, важливим є також прийом заліза, йоду та вітаміну D. Вітаміну D регулює всмоктування кальцію в кишківнику, тому лежить в основі забезпечення правильної закладки, розвитку та росту зубів і скелету в цілому. Рецептори до вітаміну D є в більшості органів і систем організму, концентрація його метаболітів у крові матері відповідає концентрації в пуповинній крові. Нестача вітаміну D призводить до невіношування. Є дані, що підтверджують зв'язок гіповітамінозу D і преєклампсії, а також гестаційного діабету. Згідно оновленого європейського протоколу 2018 р., якщо оцінка концентрації 25 (ОН) D неможлива, рекомендується використовувати вітамін D в дозі 2000 МО/добу, впродовж всієї вагітності та грудного вигодовування. Європейська асоціація ендокринологів та Королівський колеж акушерства та гінекології Британії (RCOG) звертають увагу на такий показник, як індекс маси тіла. Виявляється, що жиророзчинні вітаміни у великій кількості депонуються у жировій тканині. Якщо у пацієнтки надлишок жирової тканини, їй слід датувати жиророзчинні вітаміни мінімум у два рази. Але слід пам'ятати, що тривале вживання високих доз вітаміну A призводить до збільшення концентрації вітаміну, гіпервітамінозу, який асоційовано з тератогенною дією. Тератогенна дія вітаміну A проявляється у дозах від 24 000 до 30 000 МО/добу. Допустима доза вітаміну A для вагітних – 6600 МО/добу. Отже, гомеостаз вітамінами повинен бути скомпенсований ще у пренатальний період.

На сучасному фармацевтичному ринку з'явився новий вітаміно-мінеральний комплекс АлфаВіт® Мама, який містить речовини в необхідних дозах, що задовольняє всі запити організму до зачаття, під час вагітності і в період грудного вигодовування. Унікальність препарату полягає у науковому підході до розподілення мікронутрієнтів. В АлфаВіт® Мама мікронутрієнти розділені на 3 таблетки (різного кольору) з цілеспрямованою дією на організм і на 3 вживання – на сніданок, обід і вечерю. Оптимальна комбінація корисних речовин розподілена таким чином, щоб отримати максимальний біологічний ефект.

Інколи через інактивіацію вітамінів для отримання достатнього біологічного ефекту виробники змушені збільшувати дозу компонентів. Препарат АлфаВіт® Мама вирізняється більшою безпекою і більшою гіпоалергенністю. До складу препарату входять 13 вітамінів й 11 мінералів, а також таурин, якого немає в жодному іншому полівітамінінному комплексі. Таурин – амінокислота, у разі дефіциту якої порушуються робота серцево-судинної системи, вуглевод-

ний обмін, знижується функція м'язової тканини, різко погіршується зір. Таурин відсутній у рослинній їжі, найбільше таурину у морепродуктах. Важливість таурину в ембріональний період доведено: він модулює ріст та диференціювання тканин нервової системи, сітківки очей, ендокринних органів, а також є антиоксидантом. У разі дефіциту таурину у вагітних спостерігається затримка внутрішньоутробного розвитку плода. Концентрація таурину у тканинах значно збільшується перед пологами. Таурин входить до складу жіночого грудного молока, а також його включено до складу багатьох адаптованих дитячих сумішей відомих виробників дитячого харчування (близьких за складом до жіночого грудного молока), особливо для вигодовування недоношених дітей. Роль таурину у розвитку ментальної здібності дитини висвітлена в багатьох міжнародних публікаціях.

Ще одна важлива складова АлфаВіт® Мама, яка заслуговує на увагу, – вітамін К. Він необхідний для профілактики кровотеч у новонароджених протягом першого тижня життя. Пригадаємо той факт, що років 20–25 тому усім вагітним за 10 днів до пологів призначали профілактичне вживання вітаміну К. Згідно з дослідженнями, на тлі застосування вітаміну К частота раптових внутрішньомозкових кровотеч у новонароджених зменшилась утричі. Роль вітаміну К в неонатальний період твердо визначена ще з 1961 р.: застосовувати парентерально у профілактиці раптових кровотеч у новонароджених (внесено до стандартного протоколу Американської академії педіатрії).

Наступний мікроелемент у складі АлфаВіт® Мама, який також заслуговує на увагу, – хром. Хром бере активну участь у регуляції вуглеводно-ліпідного та білкового обміну, синтезі інсуліну, сприяє зниженню інсулінорезистентності. Дефіцит хрому може стати причиною виникнення гіперглікемії, збільшення інсулінорезистентності, тому його бажано компенсувати не тільки в неонатальний, але й у будь-який віковий період.

Дослідження Американської асоціації з нутриціології продемонстрували, що зниження концентрації хрому може лягти в основу етіології розвитку гестаційного діабету. При порівнянні груп вагітних без гестаційного діабету і з ним різниця була достовірною і зівставною. При повторному аналізі волосся у 52 жінок протягом вагітності спостерігалось достовірне зниження концентрації хрому.

Виникає питання щодо необхідності вживання вітамінів і мінералів у період грудного вигодовування. У післяпологовий період потреба у вітамінах і мінералах зростає у 2–4 рази. Тобто молоко жінки, яка годує груддю, є найкращим, найунікальнішим і найбільш біологічно затребуваним джерелом харчування для дитини. При цьому сама жінка повинна бути скомпенсованою і здоровою.

Декілька слів про вітаміни після пологів, зокрема про кальцій. Матері, що годують груддю, зазвичай втрачають до 5% кісткової маси, яка компенсується після відлучення дитини від грудей. Але це відбувається не у всіх, а тільки у тих, хто дотримувався інтергенетичного інтервалу (середній інтервал між послідовними пологами). У нормі цей інтервал дорівнює два роки, бажано й три. Також роль вітаміну D вкрай важлива для здоров'я, кісток, психічної діяльності, імунітету і метаболізму.

Призначаючи вітаміно-мінеральний комплекс АлфаВіт® Мама, створений з урахуванням сумісності мікронутрієнтів, важливо пам'ятати і пояснити пацієнту: режим вживання 3 таблетки на добу компенсується максимальним ефектом (кращим всмоктуванням корисних речовин) та безпекою (мінімальний ризик небажаних реакцій). Це особливо важливо при вітамінівній профілактиці. Маємо надію, що наші вагітні будуть із кращим коефіцієнтом здоров'я виношувати і народжувати здорових і щасливих дітей.

Мамчур Віталій Йосипович, д-р мед. наук, проф. кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

К о л и йдеться про медикаментозну підтримку вагітності, перед лікарем постає багато питань, на які не завадило б отримати відповідь від спеціалістів у галузі фармакології. Зверніть увагу на препарат АлфаВіт® Мама – унікальний вітамінно-мінеральний комплекс, в якому зібрано достатню кількість вітамінів і мікроелементів, включаючи органічну кислоту (таурин). Якщо в одній лікарській формі поєднується велика кількість компонентів, слід звернути увагу на їхні синергізм та антагонізм. Звичайно, виробники хотіли б бачити більше синергізму, але від антагонізму нікуди не дітися. Відтак була запропонована цікава комбінація.

Більш детально слід зупинитись на проблемних питаннях щодо фармакології вітамінно-мінеральних комплексів. Розрізняють фармацевтичну еквівалентність, яка передбачає хімічну взаємодію молекул між собою в одній лікарській формі, і фармакологічну, точніше – фармакокінетичну, еквівалентність (стосується не тільки ліків, а й дієтичних добавок), за якою розробники, пропонуючи такі комбінації, повинні враховувати ступінь всмоктування через біологічні бар'єри, перш за все через плаценту, і потрапляння у мережевий мікропотік, розподілення і накопичення в окремих органах і тканинах. Надзвичайно важливим є момент біотрансформації – це перетворення будь-яких молекул, що потрапляють до організму. Адже організму все одно, яка молекула потрапляє, корисна чи ні, вона повинна бути виведена з нього або зруйнована, її слід зробити абсолютно безпечною. Необхідно враховувати елементи елімінації і можливе зворотне всмоктування.

Фармакотерапевтичну взаємодію, про яку не слід забувати, зокрема, коли це стосується метаболітів, практично не можна визначати. Тобто немає миттєвих маркерів ефективності препаратів, тільки за базовими клінічними ознаками можна стверджувати – ефективна ця комбінація чи ні.

Прикладами хімічної взаємодії нутрієнтів в одній хімічній формулі є: позитивна, коли мікроелементи і вітаміни допомагають один одному всмоктуватися і діяти в організмі, та негативна, коли вони несумісні (наприклад, наявність в одній лікарській формі вітаміну В9 (фолієва кислота) і цинку або заліза і кальцію) і тільки заважають один одному.

На сьогодні принципово немає прикладів обліку позитивної і негативної взаємодії в одній лікарській формі. В одну загальну капсулу можна помістити будь-які компоненти, кожний з яких має свої особливості всмоктування у верхніх відділах травного тракту, різний метаболізм тощо. Тому, перш за все, мова йде про фармакотерапевтичну взаємодію.

Зверніть увагу на приклад фармакологічного синергізму у препараті АлфаВіт® Мама, у якому вітамін D збільшує біодоступність кальцію, які містяться в одній таблетці, що призначена для вечірнього вживання. Використання обідньої таблетки дозволяє враховувати синергізм піридоксину (вітамін В₆) з рибофлавіном (вітамін В₂): саме в обід максимально спрацьовують фармакогенетика і хронофармакологія даних компонентів. В обідній таблетці враховано синергізм токоферолу (вітамін Е), аскорбінової кислоти (вітамін С) і селену, одночасне вживання яких значно посилює антиоксидантну дію. У дії ранкової таблетки спостерігається приклад синергізму аскорбінової кислоти, вітаміну В₁ і фолієвої кислоти. Вітаміни В₁ і С відновлюють фолі-

єву кислоту до активної форми, збільшуючи таким чином її функціональність. Вечірня таблетка, у якій ціанокобаламін (вітамін В₁₂) і фолієва кислота працюють разом, є також прикладом синергізму. Адже В₁₂ бере активну участь в активації останньої та є незамінним каталізатором ферменту метіонін-синтетази, без якого не відбудеться перетворення гомоцистеїну у метіонін (важлива фаза фолатного циклу). Вітамін В₁₂ у присутності вітаміну С та вітаміну В₁ інактивується та втрачає свою активність, тому ці компоненти розподілені по різних таблетках. Погасити антагоністичну дію компонентів між собою дозволяє роздільне вживання і харчування. Обов'язковою умовою є дотримання інтервалу 4–6 год. За цей час вітаміни і мінерали, що входять до складу однієї таблетки, повністю засвоюються і не будуть взаємодіяти з компонентами наступної.

Залізо, цинк і кальцій – антагоністи, тому знаходяться у складі різних таблеток, що дозволяє уникнути небажаної взаємодії або конкуренції.

При застосуванні АлфаВіт® Мама передбачено роздільне вживання таблеток – уранці, в обід та увечері з інтервалом понад 4 год, що сприяє підвищенню засвоєння корисних речовин на 30–50% порівняно з одномоментним вживанням всіх компонентів. Так, всмоктування фолієвої кислоти збільшується на 30%, заліза – майже у 2 рази при вживанні таблеток АлфаВіт® Мама з інтервалом не менше 4 год.

Надзвичайно важливо, і це стосується усіх без винятку полівітамінних комплексів, враховувати їхню алергенність. Відомо, що у присутності вітаміну В₁₂ посилюється алергійна реакція на вітамін В₁. Тому саме роздільне вживання таблеток (ранок, вечір), які містять ціанокобаламін (вітамін В₁₂) і тіамін (вітамін В₁), дозволяє мінімізувати ризик алергійної реакції. На зауваження щодо інших препаратів, що містять вітаміни В₁, В₆ і В₁₂ одночасно і цей принцип не враховано, слід наголосити, що йдеться про взаємодію на фармакотерапевтичному, а не хімічному рівні. На хімічному рівні це можливо зробити, а от фармакотерапевтично враховувати антагонізм компонентів або їхню алергенність можна тільки у вигляді трьох таблеток, у яких поєднано хронобіологічний характер всмоктування і метаболізму різноманітних складових (13 вітамінів і 11 мінералів + таурин).

Детально зупинимось на таурині. Максимальна його кількість присутня у морепродуктах. У рослинній їжі його немає, і під час вагітності він потрапляє до плода через плаценту, а після народження дитини – з молоком матері. Надзвичайно важливо, щоб в ембріональний і ранній пренатальний періоди концентрація таурину у тканинах значно зростала, передусім у головному мозку. Аналіз 157 джерел наукової літератури свідчить про експериментальну клінічну фармакологію таурину. Під час вагітності таурин безумовно необхідний для ментального розвитку дитини, це регулятор внутрішньоклітинного кальцію, бере участь у формуванні інсуліносекреторної функції островців Лангерганса під час внутрішньоутробного розвитку, зменшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, задіяний в обміні жирів, вуглеводів, жиророзчинних вітамінів, має вплив на мітохондріальний синтез білка, запобігає апоптозу клітин та ендотеліальній дисфункції. Також таурин є антиоксидантом.

Свого часу з приводу наявності таурину у жіночому молоці було проведено цікаве дослідження, у якому спостері-

гали недоношених немовлят, яким призначали стандартну схему вигодовування, розроблену для дітей, що народилися у строк. З'ясувалось, що при проведенні тесту стосовно ментального розвитку у віці 18 міс та на математичні здібності у 7-річному віці, діти, які отримували таурин, мали більш високі показники. Унаслідок цього факту була висунута гіпотеза, нині вже реалізована, згідно з якою таурин є важливою сполукою для нормального ментального розвитку. Порівняльний аналіз інгредієнтів у складі сумі-

ші для дитячого харчування довів, що саме таурин є тим поживним елементом, який дійсно може визначати його призначення.

На останок ще раз про переваги комплексу АлфаВіт® Мама: унікальність, надійність, турбота про безпеку мами і малюка, а також зазначимо якісний і науковий підхід під час розроблення препарату.

Підготувала О.М. Гончук

Безопасность и эффективность витаминно-минеральных комплексов с точки зрения взаимодействия микронутриентов: взгляд врача-фармаколога и акушера-гинеколога

Вероятно, у многих из нас еще с детства сформировалась ассоциация между понятиями «витамины» и «здоровье». К тому же это постоянно подкрепляется средствами массовой информации. Польза витаминов бесспорна, об опасных последствиях дефицитов слышаны все. Нет однозначного ответа на вопросы: «Получает ли население нашей страны достаточное количество витаминов и микронутриентов с продуктами питания?», «Нужно ли женщине в период пре-гравидарной подготовки и во время беременности и в период грудного вскармливания принимать витаминно-минеральные комплексы?», «Какие из множества препаратов для профилактики гиповитаминоза для будущих мам и женщин, кормящих грудью, более безопасны и эффективны?»

Дефицит нутриентов может привести к различным осложнениям беременности. В связи с этим важную роль в обеспечении полноценного развития плода и профилактике врожденных пороков развития играет рациональное питание женщин как на этапе подготовки, так и во время беременности. Самым эффективным методом восстановления витаминдефицита является регулярный прием поливитаминных препаратов профилактического назначения, а употребление данных препаратов во время или после еды обеспечивает полное и эффективное взаимодействие витаминов и минералов со всеми компонентами пищи. В формате круглого стола в ходе семинаров «Здоров'я жінки у ХХІ столітті», которые состоялись во Львове, Ивано-Франковске, Харькове и Одессе под эгидой НМА-ПО имени П.Л. Шупика, представлен взгляд акушера-гинеколога и врача-фармаколога на современный поливитаминный комплекс АлфаВіт® Мама, который, в отличие от других комплексов, разработан с учетом научных рекомендаций по отдельному и совместному применению полезных веществ, что позволяет избежать нежелательного их взаимодействия (антагонизм) и усилить благоприятные эффекты (синергизм).

Ключевые слова: витаминно-минеральные комплексы, микронутриенты, беременность, синергизм, антагонизм, аллергия, АлфаВит® Мама.

Safety and effectiveness of vitamin and mineral complexes in terms of the interaction of micronutrients: the view of the pharmacist and obstetrician-gynecologist

Probably, many of us since childhood formed an association between the concepts of «vitamins» and «health». In addition, it is constantly supported by the media. The benefit of vitamins is undeniable, all the dangerous consequences of deficiency. There is no unambiguous answer to the question: «Does the population of our country receive enough vitamins and micronutrients with food?», «Do women need to take vitamin and mineral complexes during the period of pre-glad preparation and during pregnancy?», «Which of the many drugs for prevention hypovitaminosis for future mothers safer and more effective?»

Nutrient deficiencies can lead to various complications of pregnancy, in this regard, rational nutrition of women, both during the preparation and during pregnancy, plays an important role in ensuring the full development of the fetus and the prevention of congenital malformations. The most effective method for restoring vitamin deficiency is the regular intake of multivitamin preparations for prophylactic purposes, and the use of these drugs during or after meals provides a full effective interaction of vitamins and minerals with all the components of food. The format of the round table presents the view of the obstetrician-gynecologist and pharmacist on the modern multivitamin complex «AlfaVit® Mama», which, unlike other complexes, is developed taking into account scientific recommendations for the separate and co-administration of useful substances, which avoids unwanted interaction and intensification beneficial effects.

Key words: vitamin-mineral complexes, micronutrients, pregnancy, synergism, antagonism, allergenicity, Alpha Vit® Mama.

(Список літератури знаходиться в редакції)

АлфаВіт®

МАМА

РОЗУМНЕ ПІКЛУВАННЯ ПРО ЗДОРОВ'Я МАМИ ТА МАЛЮКА



Унікальність та надійність

АлфаВіт® Мама – єдиний вітамінно-мінеральний комплекс, розділений за складом на три різні таблетки, з урахуванням сумісності компонентів, що значимо покращує засвоєння корисних речовин організмом і зводить до мінімуму ймовірність алергії^{1,2,3}

Відповідність потребам матері та малюка

АлфаВіт® Мама – збалансована комбінація мікронутрієнтів для підтримання організму жінок у період планування вагітності, під час вагітності та при грудному вигодовуванні⁴

Науковий підхід та якість

Науковий підхід та строгі європейські стандарти для всього процесу створення комплексу АлфаВіт® Мама, від розробки складу до виробництва відповідно до вимог GMP з використанням високоякісних компонентів



1. Ших Е.В. Повышение биодоступности микроэлементов при рациональном конструировании витаминно-минеральных комплексов // Фармакология. Врач.-11'2011. 2. Доброхотова Ю.Э. и др. Рациональная витаминотерапия в группах риска по развитию акушерских осложнений (обзор) // ГИНЕКОЛОГИЯ.-2011.-ТОМ 13.-№1. 3. Сумятина Л.В. и др. Изучение эффективности и оценки усвояемости фолиевой кислоты при различных режимах применения витаминно-минерального комплекса АлфаВит Мамаино здоровье во время беременности // Акушерство и гинекология.-2008.-№4. 4. Подзолкова Н.М. Применение витаминных и минеральных комплексов во время беременности: современное состояние вопроса // ГИНЕКОЛОГИЯ 2008 г. - ТОМ 10 - №5.

Інформація про дієтичну добавку для професіоналів сфери охорони здоров'я. АлфаВіт® Мама, вітамінно-мінеральний комплекс із трьох таблеток, по 60 таблеток в упаковці. Не є лікарським засобом. Властивості дієтичної добавки підтверджено науковими дослідженнями складу. Рекомендуються як додаткове джерело вітамінів, макро- та мікроелементів для вагітних та жінок, які годують груддю. Збалансований склад комплексу з підвищеним вмістом кальцію, заліза та фолиєвої кислоти надає різносторонню та повноцінну підтримку організму жінки в період підготовки до вагітності, під час вагітності та годування груддю. Застереження до споживання: індивідуальна непереносимість продукту, гіперфункція щитоподібної залози. Дієтична добавка не призначена для діагностики та лікування, не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Повна інформація про застосування міститься на етикетках дієтичних добавок. Умови відпуску: без рецепта. **Власник прав на території України:** ТОВ «РЕКОРДАТІ УКРАЇНА», 04050, Україна, м. Київ, вул. Глибочицька 40, тел.: (044) 351-18-63. **Виробник:** ПАТ «Вітаміни», Україна. Затверджено до друку: червень 2019 р.

Клинический опыт негормональной коррекции недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста

Т.Р. Стрельцова, Н.Р. Симонова

Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины

Цель исследования: изучение клинической эффективности двух схем применения монокомпонентного растительного препарата Циклодинон® у женщин репродуктивного возраста с жалобами на нарушения менструального цикла различного характера с диагностированной латентной гиперпролактинемией и недостаточностью второй фазы менструального цикла на основании результатов клинического и гормонального исследований.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 пациенток 25–38 лет, страдающих ПМС. Основная группа (n=30) получала Циклодинон® по возрастающей схеме: с 1-го по 14-й день менструального цикла – 40 капель 1 раз в день; с 15-го дня до конца цикла – 40 капель 2 раза в день. Контрольная группа (n=30) – по 40 капель 1 раз в день до окончания цикла в течение трех менструальных циклов.

Результаты. Через 3 мес в основной группе наблюдалось более значительное снижение уровня пролактина (с 28,3 до 18,4 нг/мл) по сравнению с контролем (с 27,8 до 23,1 нг/мл). Повышение продукции прогестерона и эстрадиола также более существенно отмечалось в основной группе. Динамика нормализации продолжительности менструального цикла и объема кровопотери была также более существенной в основной группе и составила 93,3%.

Заключение. Применение по возрастающей схеме лечения Циклодиноном у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы на фоне гиперпролактинемии имеет преимущества перед использованием стандартной непрерывной схемы в отношении более скорой нормализации гормонального гомеостаза, длительности менструального цикла и объема кровопотери.

Ключевые слова: недостаточность лютеиновой фазы, гиперпролактинемия, нарушение менструального цикла, Циклодинон®.

Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) – это состояние, проявляющееся дефицитом прогестерона, укорочением лютеиновой фазы до 12 дней и менее и отставанием созревания эндометрия от фазы цикла более чем на 2 дня. НЛФ также характеризуется как отложенное по времени или нарушенное секреторное превращение эндометрия вследствие недостаточной продукции прогестерона желтым телом (в норме желтое тело продуцирует до 25 мг прогестерона в сутки).

Прогестерон является ключевым фактором развития рецептивности эндометрия. Под его влиянием на протяжении менструального цикла происходят ряд немаловажных процессов: блокада роста новых фолликулов, секреторная трансформация эндометрия, формирование «окна имплантации», уменьшение порога возбудимости миометрии, поддержание тонуса гладкомышечных волокон шейки матки, снижение уровня простагландинов.

Как правило, НЛФ является конечным следствием взаимодействия множества предрасполагающих факторов и причин.

Этиопатогенетические варианты недостаточности второй фазы менструального цикла можно разделить на такие подгруппы:

- ❖ Физиологическая (первичная):
 - возраст >35 и <18 лет,
 - чрезмерные физические нагрузки,
 - у здоровых женщин репродуктивного возраста не более 2–3 циклов в год;
- ❖ Патологическая (вторичная) «на фоне пяти «Г»»:
 - гиперпролактинемии;
 - гипотиреоза;
 - гиповитаминоза D₃;
 - гиперандрогении (овуляторная форма поликистоза яичников);
 - гипергонадотропной овариальной дисфункции (воспалительные заболевания половых органов) [1, 2].

При отсутствии коррекции НЛФ может развиваться разнообразная патология: аномальные маточные кровотечения, синдром лютеинизации не овулировавшего фолликула (LUF-синдром), гиперпластические процессы эндометрия, невынашивание беременности, бесплодие. По разным данным, НЛФ наблюдается у 40–80% женщин с бесплодием.

Для установления диагноза НЛФ наиболее часто используются:

- 2–3-кратное определение уровней прогестерона в среднюю лютеиновую фазу менструального цикла;
- соотношение уровней прогестерона в 1-ю и 2-ю фазы менструального цикла (должно превышать в 10 раз);
- соотношение прогестерона и эстрадиола в среднюю лютеиновую фазу цикла;
- разница базальной температуры (разница между самым низким значением в 1-ю фазу и самым высоким во 2-ю должна составлять > 0,4 °С); чаще рассматривается как свидетельство овуляции;
- исследование реологических свойств цервикальной слизи.

Основные признаки НЛФ при доплерометрическом исследовании:

- 1) в фолликулярную фазу: высокий индекс резистентности накануне овуляции (0,52–0,56), недостаточное повышение скорости кровотока в стенке преовуляторного фолликула (<12 см/с);
 - 2) в лютеиновую фазу: высокий индекс резистентности в среднюю лютеиновую фазу (0,56–0,60); недостаточная васкуляризация желтого тела (<60% окружности) [3, 4].
- Особенности кровотока в артериях матки при НЛФ: повышение индекса пульсации и индекса резистентности во всех ветвях маточных артерий; ослабление или отсутствие кровотока в спиральных артериях.

Для эндометрия при НЛФ характерны следующие морфологические особенности: гетерогенность изменений поверхностного маточного эпителия, железистого аппарата (отсутствие секреции и сужение просвета желез), стромально-сосудистого компонента (недоразвитость «клубочков», отсутствие спиральных сосудов).

На фоне морфологических изменений в эндометрии наблюдаются определенные иммуно-гистохимические расстройства: дисбаланс рецепторной активности эндометрия

(неравномерность экспрессии эстрогенных и прогестероновых рецепторов на фоне выраженной недостаточности рецепторов к прогестерону в железах и строме); увеличение количества и диффузное распространение в строме и железах ангиогенных факторов.

В условиях современной жизни постоянно увеличивается количество женщин, находящихся в состоянии хронического стресса. В процессе синдрома адаптации репродуктивная система не принимает непосредственного участия. Поэтому для обеспечения достаточным кровотоком и энергией жизненно важных органов ее функция блокируется. В настоящее время на новый уровень в лечении нарушений менструального цикла и предменструального синдрома (ПМС) выходит фитотерапия.

Мягкое действие на гормональный фон и, в то же время, эффективность многих лекарственных растений, доказанная в ходе рандомизированных исследований, делают ее особо привлекательной в качестве стартовой терапии данной патологии. Одним из таких лекарственных средств является растительный препарат Циклодинон, содержащий специальный экстракт BNO 1095, стандартизированный по содержанию циклических дитерпенов из плодов витекса священного. Для данного экстракта доказано выраженное пролактинингибирующее действие, повышение продукции прогестерона [5, 6, 7] и снижение уровня предменструальных дисфорических нарушений, сопоставимое с флуокситиним [8].

Цель исследования: изучение клинической эффективности двух схем применения монокомпонентного растительного препарата Циклодинон® у женщин репродуктивного возраста с жалобами на нарушения менструального цикла различного характера с диагностированной латентной гиперпролактинемией и недостаточностью второй фазы менструального цикла на основании результатов клинического и гормонального исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 женщин с ПМС в возрасте от 25 до 38 лет (средний возраст – $34 \pm 2,1$ года) с жалобами на нарушения менструального цикла по типу гипоменореи (менструальные кровотечения с кровопотерей менее 50 мл, клинически проявляющиеся скудной мазней) и олигоменореи (длительность менструального цикла составляла 35–90 дней), диагностированной латентной гиперпролактинемией и недостаточностью второй фазы менструального цикла. В зависимости от схемы лечения пациенты были распределены на две равные группы по 30 человек.

В основную группу вошли 30 женщин, которые получали в качестве терапии для регулирования гиперпролактинемии негормональный монокомпонентный препарат – Циклодинон®, содержащий высокую дозу специального экстракта прутняка (*Agnus-Castus*), по возрастающей схеме – с первого по четырнадцатый день менструального цикла по 40 капель Циклодинона один раз в день и с пятнадцатого дня до окончания цикла по 40 капель два раза в день на протяжении 6 мес.

В группу контроля включены 30 женщин возрастной группы от 25 до 38 лет (средний возраст – $32,5 \pm 2,5$ года), у которых показатели пролактина также превышали пределы

физиологической нормы в соответствии с фазами менструального цикла до 20%, с аналогичными жалобами, но назначение Циклодинона было по стандартной схеме – 40 капель препарата ежедневно один раз в день на протяжении 6 мес.

Для исключения опухолевого генеза гиперпролактинемии всем пациенткам проводили МРТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При выполнении исследования наряду с общеклиническим обследованием, включающим подробное изучение анамнеза, особенностей менструального цикла, репродуктивной функции, общий и гинекологический осмотр, также проводили оценку гормонального статуса путем исследования сывороточных концентраций пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Е2), прогестерона (Р) (таблица). Все обследованные женщины обеих групп не имели выраженных метаболических расстройств, о чем свидетельствует нормальный показатель индекса массы тела ($20 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$).

Уровень ПРЛ до лечения у пациенток обеих групп превышал верхний предел физиологической нормы не более чем на 20% – контроль проводили в раннюю фолликулярную и в лютеиновую фазы цикла, достоверных различий в содержании средних исходных уровней ПРЛ у обследованных основной и контрольной групп выявлено не было ($p > 0,05$). Исходный уровень Р в лютеиновую фазу также был ниже уровня, необходимого для репродуктивного возраста, что свидетельствует о недостаточности функции желтого тела. После шестимесячного приема препарата был проведен сравнительный скрининг показателей гормонов. Концентрация ПРЛ в основной группе после лечения не превышала физиологические показатели у 27 пациенток, что составляет 90%. В контрольной группе нормализация показателей ПРЛ наблюдалась у 15 пациенток – это 50%.

Показатель Е2 в поздней стадии фазы пролиферации соответствовал преовуляторному подъему у 24 пациенток основной группы, что составляет 80%, и у 12 пациенток контрольной группы, что составляет 40%.

Концентрация Р нормализовалась и достигла уровня, возможного для имплантации, у 27 (90%) женщин основной группы без дополнительного использования препаратов прогестеронового ряда. У обследуемых в контрольной группе также отмечались улучшения показателей Р, но только у 14 пациенток, что составило 46,7%.

Менструальный цикл нормализовался у 28 (93,3%) пациенток основной группы и составил в конце лечения 28–35 дней. Абсолютно все пациентки (30 человек) отмечали нормализацию объема (50–150 мл) и длительности менструальных кровянистых выделений (4–7 дней).

В контрольной группе через 6 мес приема Циклодинона по стандартной схеме длительность менструального цикла нормализовалась у 14 (46,7%) пациенток и составила 28–35 дней, 15 (50%) женщин отметили укорочение менструального цикла по сравнению с исходным до 36–45 дней. О нормализации объема (50–150 мл) и длительности менструальных кровянистых выделений (4–7 дней) проинформиро-

Показатели гормонального статуса пациенток обследуемых групп до и после лечения

Гормон	Основная группа, n=30	Основная группа, n=30	Группа контроля, n=30	Группа контроля, n=30
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Пролактин, нг/мл	28,3±0,5	18,4±0,7	27,8±0,7	23,1±0,4
Прогестерон, нг/мл	4,7±1,3	11,7±0,7	4,2±1,2	9,8±1,2
Эстрадиол, пг/мл	74,7±1,8	186,7±1,3	82,1±1,4	144±1,9

вали 29 человек. Одна пациентка не отметила изменений в длительности менструального цикла и характере менструальных выделений.

ВЫВОДЫ

Повышенный уровень пролактина способствует угнетению второй фазы менструального цикла, что, в свою очередь, приводит к относительному дефициту прогестерона и формированию недостаточности лютеиновой фазы. Специальный экстракт прутняка (*Agnus-Castus*) BNO 1095 (Циклодинон®) имеет высокую биологическую активность и способствует снижению уровня пролактина, нормализации

менструального цикла и характера менструальных кровянистых выделений. Учитывая клинические данные, полученные при исследовании, мы можем рекомендовать использование препарата Циклодинон® по схеме: 40 капель в сутки однократно с первого по четырнадцатый день менструального цикла и с пятнадцатого дня до окончания цикла – по 40 капель два раза в день на протяжении 6 мес. Это позволяет достаточно эффективно не только нормализовать менструальный цикл и снизить уровень пролактина, но и достичь оптимальных показателей прогестерона и откорректировать недостаточность лютеиновой фазы и ее последствия без дополнительного использования препаратов прогестеронового ряда.

Клінічний досвід негормональної корекції недостаточності лютеїнової фази у жінок репродуктивного віку

Т.Р. Стрельцова, Н.Р. Симонова

Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності двох схем застосування монокомпонентного рослинного препарату Циклодинон® у жінок репродуктивного віку зі скаргами на порушення менструального циклу різного характеру з діагностованою латентною гіперпролактинемією і недостатністю другої фази менструального циклу на підставі результатів клінічного і гормонального досліджень.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 60 пацієнок 25–38 років, які страждають на ПМС. Основна група (n=30) отримувала Циклодинон® за зростаючою схемою: з 1-го до 14-го дня менструального циклу – 40 крапель / 1 раз на день з 15-го дня до кінця циклу – 40 крапель 2 рази на день. Контрольна група (n=30) – по 40 крапель 1 раз на день до закінчення циклу протягом трьох менструальних циклів.

Результати. Через 3 міс в основній групі спостерігалось більш значне зниження рівня пролактину (з 28,3 до 18,4 нг/мл) порівняно з контролем (з 27,8 до 23,1 нг/мл). Підвищення продукції прогестерону і естрадіолу також більш часто спостерігалось в основній групі. Динаміка нормалізації тривалості менструального циклу і обсягу крововтрати була також більш суттєвою в основній групі і становила 93,3%.

Заключення. Застосування за зростаючою схемою лікування Циклодиноном у жінок з недостатністю лютеїнової фази на тлі гіперпролактинемії має переваги перед використанням стандартної безперервної схеми щодо більш швидкої нормалізації гормонального гомеостазу, тривалості менструального циклу і обсягу крововтрати.

Ключові слова: недостатність лютеїнової фази, гіперпролактинемія, порушення менструального циклу, Циклодинон®.

Clinical experience of non-hormonal correction of the luteal phase deficiency in women of reproductive age

T.R. Streltsova, N.R. Simonov

The objective: to study the clinical efficacy of two schemes of using the monocomponent herbal preparation Cyclodynon® in women of reproductive age with complaints of various menstrual cycle disorders diagnosed with latent hyperprolactinemia and second phase failure of the menstrual cycle based on the results of clinical and hormonal studies.

Materials and methods. The study included 60 patients aged 25–38 years suffering from PMS. The main group (n = 30) received Cyclodynon® in an ascending pattern: from 1 to the 14th day of the menstrual cycle – 40 drops 1 time a day and from the 15th day to the end of the cycle – 40 drops 2 times a day. The control group (n = 30) – 40 drops 1 time per day until the end of the cycle for three menstrual cycles.

Results. After 3 months in the main group there was a more significant decrease in the level of prolactin (from 28.3 to 18.4 ng / ml) as compared with the control (from 27.8 to 23.1 ng / ml). Increased progesterone and estradiol production was also more significantly observed in the main group. The dynamics of normalization of the duration of the menstrual cycle and the volume of blood loss was also more significant in the main group and amounted to 93.3%.

Conclusion. The use of an increasing treatment regimen with Cyclodynon® in women with a luteal phase deficiency on the background of hyperprolactinemia has advantages over the use of a standard continuous regimen with respect to a more rapid normalization of hormonal homeostasis, the duration of the menstrual cycle and blood loss.

Key words: luteal phase deficiency, hyperprolactinemia, menstrual disorders, Cyclodynon®.

Сведения об авторах

Стрельцова Татьяна Романовна – Кафедра акушерства и гинекологии Днепропетровской медицинской академии, 49044, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9; тел.: (067) 630-83-37

Симонова Наталья Романовна – Кафедра акушерства и гинекологии Днепропетровской медицинской академии, 49044, г. Днепр, ул. В. Вернадского, 9; тел.: (050) 340-15-28. E-mail: Nat08nic@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аганезова Н.В. Предменструальный синдром: биологические и психосоциальные предикторы патогенеза, клиника, обоснование комплексной терапии: Дисс. ... д-ра мед. Наук. – 2011. – 372 с.
2. Management of premenstrual syndrome. Green-top Guideline No. 48, BJOG, 2016. DOI: 10.1111/1471-0528.14260. November 2016, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. NICE.
3. Трансвагінальна доплерографія при ендокринному безплідді / Р.Я. Абдуллаев, В.В. Грабар, О.В. Грищенко та ін./ Навч. посіб. – Харків: Нове слово, 2008. – 64 с.
4. Абдуллаев Р.Я., Головки Т.С. Ультрасонография. – Харьков: Нове слово, 2009. – С. 180.
5. Демина Т.Н., Гошкодера И.Ю. Недостаточность лютеиновой фазы: новые подходы к лечению старых проблем // Здоровье женщины. – 2004. – 34 (20). – С. 63–69.
6. Витекс священный (*Vitex agnus-castus*). Фармакология и клинические показания/ W. Wuttke, H. Jarry, V. Christoffel, B. Spengler, D. Seidlova-Wuttke // 3 турботою про жінку. – Октябрь 2014. – № 7 (55).
7. Опыт применения препарата Циклодинон при гиперпролактинемии, НМЦ и СПКЯ в условиях женской консультации /Ю.В. Юдина //Здоровье женщины. – 2012. – № 4 (70).
8. Сравнение Флуоксетина и экстракта *Vitex agnus castus* при лечении предменструальных дисфорических нарушений / Murad Atmaca, Selahattin Kumru и Erhan Tezcan // Здоровье женщины. – 2011. – № 7 (63).

Статья поступила в редакцию 29.05.2019

Гестаційний процес та пологова діяльність у вагітних з різними типами вегетативної регуляції

В.В. Камінський^{1,2}, Р.Р. Ткачук^{1,2}

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

²Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

Мета дослідження: аналіз частоти розвитку гестаційних ускладнень та виникнення аномалій пологової діяльності у вагітних з різними типами порушень вегетативної регуляції. **Матеріали та методи.** Обстежено 129 жінок. Оцінювання типу вегетативної регуляції здійснювали шляхом реєстрації часових та спектральних параметрів варіабельності серцевого ритму на підставі проведення комп'ютерної кардіоінтервалографії із застосуванням діагностичної системи «CardioLab Bebicaard». До основної групи увійшли 66 вагітних з встановленими розладами вегетативної регуляції; 63 пацієнтки з нормальним станом вегетативного забезпечення, збалансованим рівнем симпатичної та парасимпатичної активності, оптимальним рівнем функціонування регуляторних систем були включені до контрольної групи. Для оцінювання стану системи мати–плацента–плід проводили ультразвукове дослідження з доплерометрією.

Результати. За результатами дослідження встановлено достовірне підвищення активності центрального контуру регуляції у вагітних з вегетативною дисфункцією. У контрольній групі дані кардіоінтервалографії свідчать про збалансовану діяльність вегетативної нервової системи. На тлі виявленої вегетативної дисфункції у жінок основної групи достовірно частіше відзначали ускладнення вагітності та пологів, ніж у вагітних контрольної групи. Аномалії пологової діяльності частіше виникали у вагітних основної групи: у жінок з парасимпатичним типом вегетативного забезпечення відзначали підвищену частоту дискоординованої пологової діяльності, у пацієнток з перевагою симпатичної та гуморальної регуляції – підвищену частоту слабкості пологової діяльності; на тлі зниження діяльності обох відділів у вагітних спостерігалась підвищена частота швидких пологів. В обстежуваних основної групи частота ургентного оперативного розродження була достовірно вищою, у тому числі і через неефективність медикаментозної корекції аномалій пологової діяльності.

Заключення. Використання кардіоінтервалографії є інформативним для діагностики розладів вегетативної регуляції та адаптивних порушень, які можуть бути передумовами розвитку гестаційних ускладнень та аномалій пологової діяльності. Використання аналізу варіабельності серцевого ритму у вагітних дозволить покращити раннє прогнозування гестаційної патології та патологічного пологового процесу, знизити ризик акушерських та перинатальних ускладнень.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, вегетативна регуляція, гестаційні ускладнення, аномалії пологової діяльності.

Відомо, що результат пологів багато у чому залежить від характеру, якості та ефективності пологової діяльності. Аномалії пологової діяльності (АПД) стабільно посідають 2–3-є місця у структурі екстреного абдомінального розродження, становлячи, за даними літератури, від 12 до 37%. Відсутність помітних зрушень у лікуванні аномалій скоротливої діяльності матки зумовлена не тільки різноманітністю причин, але і тим, що немає єдиного погляду на патогенез цього важкого ускладнення пологового акту [1].

Велика увага до проблеми АПД зумовлена тим, що уражені форми АПД нерідко призводять до затяжних пологів, наростання безводного проміжку, розвитку інфекційних ускладнень, супроводжуються необхідністю оперативного розродження, підвищенням частоти післяпологових кровотеч, травматизму матері і плода, народженням дітей з гіпоксично-ішемічними ураженнями центральної нервової системи, підвищенням перинатальної захворюваності і смертності [1].

Стійке збільшення кількості АПД ставить перед лікарями завдання допологового прогнозування розвитку даної патології. Можна не сумніватися, що для розроблення найбільш ефективних методів профілактики і терапії АПД потрібні фундаментальні знання про механізми, що приводять до ініціації та нормального прогресування пологової діяльності [1].

Основними етіологічними моментами, що спричинюють розвиток клінічних проявів АПД, є функціональні порушення центральної нервової системи (ЦНС), вегетативні та ендокринні порушення в організмі вагітної [2].

Усі зазначені фактори зумовлюють:

- естрогенну недостатність, внаслідок чого відсутнє достатнє «дозрівання» шийки матки і розгортання нижнього сегмента матки до терміну пологів;
- зменшення утворення специфічних α - і β -адреноблокаторів, які визначають синхронність процесів скорочення і розслаблення матки, релаксацію нижнього сегмента і шийки матки; зниження синтезу і порушення співвідношення простагландинів E2 і F2 α ;
- зміну ритмічного викиду окситоцину;
- зниження швидкості і взаємодії біохімічних процесів в міометрії, що підтримують енергетичне забезпечення матки;
- відхилення у діяльності головної регулювальної системи – вегетативної, яка забезпечує комплекс механізмів з координації пологової діяльності [3].

Вегетативна регуляція скорочень матки здійснюється через медіатори, головними з яких є ацетилхолін, адреналін і норадреналін. У разі фізіологічного перебігу вагітності переважає тонус адренергічної системи. У розвитку пологової діяльності встановлений вплив серотоніну і катехоламінів. Вони фіксуються у міоцитах, забезпечують наростаючу інтенсивність обмінних процесів і підвищують контрактильні властивості білків [4].

Адреналін збуджує скоротливу активність невагітної матки і гальмує спонтанну пологову діяльність, в той час як норадреналін сприяє скороченням вагітної матки. Ацетилхолін справляє стимулювальний ефект на м'язи матки. Є підстави вважати, що адренергічна іннервація підвищує чутливість міометрії до окситоцину, серотоніну, а можливо, і до простагландину F2 α , а також впливає на кровотік у маткових судинах, зменшення якого стимулює початок пологів [4].

Порушення кортиковісцеральної регуляції призводить до того, що імпульси, які надходять з матки у підкіркові утворення, недостатньо регулюються корою головного мозку. У результаті збільшується концентрація простагландинів, ен-

догенного окситоцину, адреналіну і ацетилхоліну, які чинять потужний вплив на скоротливу функцію міометрія. Перезбудження симпатoadренальної і парасимпатичної нервової системи і переважання утеротонічних гормонів материнського походження призводить до розвитку АПД [5].

Ситуація, що склалася, диктує необхідність подальшого вивчення патогенезу й етіологічних факторів АПД, дає можливість більш широко використовувати сучасні методи моніторингу пологового акту, що дозволить знайти шляхи профілактики та лікування порушень скоротливої діяльності матки [5].

Відомо, що пологи – це рефлекторний акт, що виникає завдяки взаємодії усіх систем організму матері і плода. Пологи виникають тільки за наявності сформованої пологової доміанти, у якій беруть участь нервові центри і виконавчі органи. У формуванні пологової доміанти має значення вплив статевих гормонів на різні утворення центральної та периферійної нервової системи. Тому вкрай необхідною є об'єктивне інтеграційне оцінювання готовності жіночого організму до пологів [6].

Для цих цілей може бути використана кардіоінтервалографія (КІГ). Даний метод є способом інтегрального оцінювання функціонального стану нервової системи організму в цілому, оскільки включає в себе складний комплекс міжцентральної взаємодії дихального і серцевого центрів [6].

В основі кардіоінтервалографії (КІГ) лежить аналіз послідовності кардіоінтервалів та варіабельності серцевого ритму, у якій закодована інформація про формування гомеостазу, зміни вегетативної регуляції на всіх рівнях, компенсаторні реакції організму і його адаптаційні можливості. Завдання КІГ – визначення функціонального стану усього організму, урахування уявлення про багаторівневу систему регуляції вісцеральних функцій [7].

Мета дослідження: аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з різними видами порушень вегетативної регуляції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За час дослідження обстежено 129 вагітних, які знаходились на лікуванні в акушерському відділенні Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини, що є клінічною базою кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Українського державного інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

У всіх обстежених жінок проводили загальноклінічне та спеціальне акушерське обстеження згідно з протоколами діагностики та лікування, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України. Усі дослідження здійснювали після отримання інформованої згоди пацієнтки на проведення додаткових методів обстеження.

Із дослідження виключені пацієнтки з ендокринною патологією, тяжкою екстрагенітальною патологією, аномаліями розвитку внутрішніх статевих органів тощо.

Оцінювання вихідного вегетативного статусу виконували шляхом реєстрації параметрів варіабельності серцевого ритму (ВСР) на підставі проведення комп'ютерної КІГ за допомогою апарату «Кардіолаб Бебікард».

При цьому реєстрували наступні часові показники:

1. SDNN, мс – середньоквадратичне відхилення послідовних RR-інтервалів, показник сумарного ефекту вегетативної регуляції кровообігу; відображає загальний тонус ВНС;

2. рNN50, % – кількість пар послідовних RR-інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мс за період запису; розглядається як міра переваги парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною;

3. Амплітуда моди (АМо), % – частка RR-інтервалів аналізованого часового ряду, що відповідають значенням моди; показник активності симпатичної ланки регуляції;

4. Варіаційний розмах (ВАР), мс – різниця між тривалістю найбільшого і найменшого RR-інтервалу аналізованого часового ряду; умовний параметр активності парасимпатичної нервової системи;

5. RMSSD, мс – середньоквадратична відмінність між тривалістю сусідніх RR-інтервалів; активність парасимпатичної ланки вегетативної регуляції;

6. Індекс напруження (ІН) – міра переваги активності центральних механізмів регуляції над автономними;

7. Коефіцієнт варіації (CV) – сумарний ефект вегетативної регуляції (ВР) кровообігу, сумарна варіабельність серцевого ритму, показник відновлення функціональних резервів організму;

8. Індекс вегетативної рівноваги (ІВР) – визначає співвідношення активності симпатичного і парасимпатичного відділів НС;

9. Вегетативний показник ритму (ВПР) – інтегральний (вторинний) показник: чим менший ВПР – тим більше вегетативний баланс зміщений у парасимпатичний бік.

Під час спектрального аналізу ВСР виділяли три головних спектральних компоненти:

– Високочастотний (HighFrequency – HF) з частотою 0,4–0,15 Гц (2,5–6,5 с)

– Низькочастотний (LowFrequency – LF) з частотою 0,15–0,04 Гц (6,5–25 с)

– Наднизькочастотний (VeryLowFrequency – VLF) з частотою 0,04–0,003 Гц (25–333 с).

Для кожного зі спектральних діапазонів обчислювали абсолютну сумарну потужність у діапазоні TotalPower (TP) – сума потужностей у діапазонах HF, LF і VLF.

За даними спектрального аналізу серцевого ритму обчислювали також індекс централізації: $IC = (HF+LF)/VLF$ та індекс ваго-симпатичної взаємодії: LF/HF .

Одним з методів оцінювання адаптаційних реакцій було обчислення показника активності регуляторних систем (ПАРС). На підставі аналізу значень ПАРС (виражались у балах від 1 до 10) діагностували наступні функціональні стани:

1. Стан оптимального (робочого) напруження регуляторних систем, необхідний для підтримання активної рівноваги організму з навколишнім середовищем (норма – ПАРС 1–2).

2. Стан помірного напруження регуляторних систем, коли для адаптації до умов навколишнього середовища організму потрібні додаткові функціональні резерви (ПАРС 3–4).

3. Стан вираженого напруження регуляторних систем, пов'язаний з активною мобілізацією захисних механізмів, у тому числі з підвищенням активності симпатoadренальної системи і системи гіпофіз-надниркові залози (ПАРС 4–6).

4. Стан перенапруження регуляторних систем, для якого характерна недостатність захисно-приспосувальних механізмів, їхня нездатність забезпечити адекватну реакцію організму на вплив факторів навколишнього середовища. Тут надмірна активація регуляторних систем вже не підкріплюється відповідними функціональними резервами (ПАРС 6–7).

5. Стан виснаження регуляторних систем, за якого активність керуючих механізмів знижується і з'являються ознаки патології (ПАРС 7–8).

6. Зрив адаптації, коли домінують специфічні патологічні відхилення і здатність адаптаційних механізмів до саморегуляції частково або повністю порушена (ПАРС 8–10).

За результатами КІГ виділені дві групи вагітних, для яких характерні певні показники вегетативної реактивності:

– **основна група** – 66 вагітних з порушенням вегетативної регуляції (вегетативною дисфункцією);

– **контрольна група** – 63 вагітні з нормальними гестаційними змінами кардіоваскулярного гомеостазу.

Показники діяльності ВНС в обстежуваних вагітних

Показник	Основна група, n=66		Контрольна група, n=63		p
<i>Загальний рівень регуляції ВНС</i>					
	Med	LQ-UQ	Med	LQ-UQ	
SDNN, мс	29±19	10-48	74,5±10,5	64-85	<0,05
CV, %	6±3	3-9	20±6	14-26	<0,05
TP, %	3088±2738	350-5826	2999,5±1124,5	1875-4124	>0,05
VAR, мс	257,5±148,5	109-406	273,5±39,5	234-313	>0,05
<i>Активність СНС</i>					
LF, мс ²	1219,5±248,5	971-1468	549,5±190,5	359-740	<0,05
AMo, %	84,5±18,5	66-103	38±8	30-46	<0,05
<i>Активність ПНС</i>					
RMSSD, мс	28±23	5-51	32±17	15-49	>0,05
pNN50, %	12±12	0-24	13±12	1-25	>0,05
HF, мс ²	445,5±131,5	314-577	977,5±177,5	800-1155	<0,05
HF norm, %	35±20	15-55	44,5±31,5	13-76	>0,05
<i>Симпато-парасимпатичний баланс</i>					
LF/HF	3,31±2,49	0,82-5,8	3,63±3,31	0,32-6,94	>0,05
IC	13,76±2,67	11,09-16,43	6,03±2,45	3,58-8,48	<0,05
IBP	413,5±49,5	364-463	149±49	100-198	<0,05
ВПР	11±2	9-13	6±1	5-7	<0,05
IN (SI)	329±86	243-415	92±36	56-128	<0,05

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

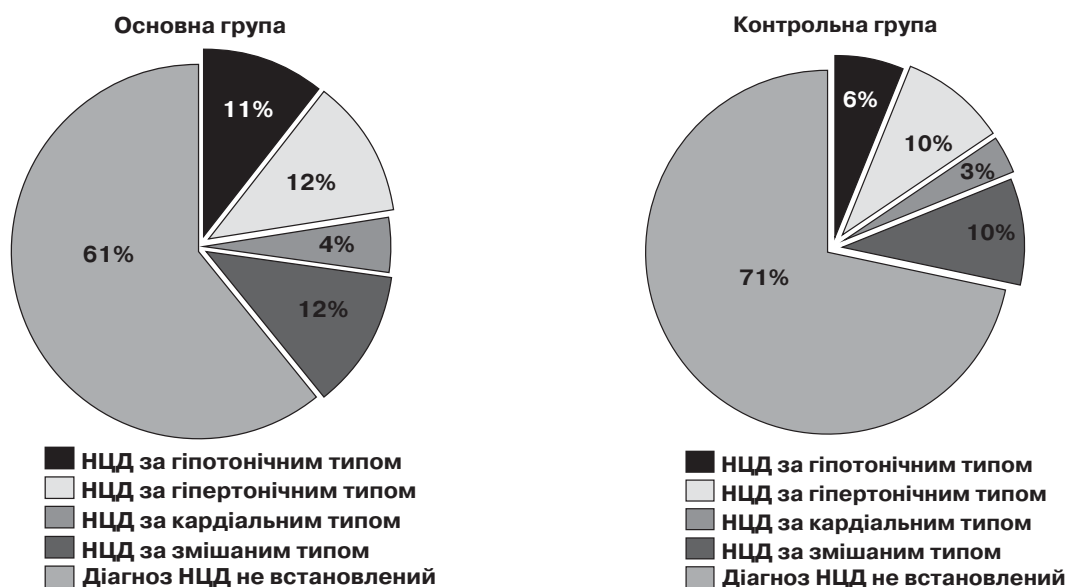
Під час проведення RГ встановлені наступні параметри ВРС: у контрольній групі виявлено переважання нормотонії, в основній групі відзначений незадовільний адаптаційно-трофічний вплив ВНС у бік парасимпатикотонії, посилення симпатичних впливів чи зриву діяльності обох відділів ВНС (табл. 1).

Зокрема, показники SDNN, CV, TP, VAR, які характеризують загальний рівень регуляції серцевого ритму, у контрольній групі свідчать, що процес регуляції фізіологічних функцій характеризується переважанням автономних (сегментарних) впливів в управлінні, відображаючи оптимальне функціонування ВНС. У вагітних основної групи було виявлено достовірне зниження рівнів SDNN та CV порівняно з

контролем, що свідчить про залучення центрального контуру регуляції у загальне управління гестаційним процесом.

Інші показники, наведені у табл. 1, характеризують стан вегетативної рівноваги, рівень активності симпатичного відділу (LF та AMo) та парасимпатичного відділу ВНС (RMSSD, pNN50, HF). Дані показники свідчать про наявність відхилень у діяльності обох відділів ВНС різного характеру у жінок основної групи. У контрольній групі дані показники свідчать про хороший функціональний стан, високі адаптаційні можливості та високу стресову стійкість організму.

У той самий час, діагноз вегетосудинної дистонії (ВСД, НЦД, СВД) лікарем-терапевтом встановлений у 18 (28,6%) пацієнок контрольної групи та у 26 (39,4%) вагітних основної групи (мал. 1).



Мал. 1. Частота діагностування ВСД за клінічними даними в обстежуваних вагітних, %

Таблиця 2

Оцінювання регуляторних систем в обстежуваних вагітних

Показник	Основна група, n=66		Контрольна група, n=63		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
ПАРС 1–3	12	18,2	56	88,9	<0,05
ПАРС 4–5	13	19,7	7	11,1	>0,05
ПАРС 6–7	15	22,7	-	-	<0,05
ПАРС 8–10	26	39,4	-	-	<0,05

Таблиця 3

Детальна характеристика показників КІГ в основній групі, n=66

Порушення	Кількість, n	ПАРС	ІН	SDNN	LF	VLF
Симпатикотонія	25	1–8	75–382	24–59	86–1479	228–1062
Ваготонія	14	1–8	18–64	65–101	1003–3536	1088–3630
Гуморально-метаболическа регуляція	14	4–10	160–973	17–38	66–377	78–694
Зниження впливів обох відділів ВНС	13	7–9	323–615	18–30	61–233	73–293

Таблиця 4

Гестаційні ускладнення у досліджуваних підгрупах вагітних, n(%)

Показник	Основна група, n=66				Контрольна група, n=63
	1-а підгрупа	2-а підгрупа	3-я підгрупа	4-а підгрупа	
Загроза переривання вагітності	6 (24)	1 (7,1)	8 (57,1)	9 (69,2)	6 (9,5)
Плацентарна дисфункція	14 (56)	5 (35,7)	9 (64,3)	7 (53,9)	9 (14,3)
Прееклампсія	20 (80)	-	9 (64,3)	-	5 (7,9)
Передчасні пологи	-	-	2 (14,3)	8 (61,5)	2 (3,2)
Відшарування плаценти	2 (8)	-	1 (7,1)	-	1 (1,6)
Маловоддя	3 (12)	-	1 (7,1)	2 (15,4)	1 (1,6)
Порушення кровотоку	14 (56)	-	8 (57,1)	-	5 (7,9)

Показник активності регуляторних систем (ПАРС) є характеристикою типу адаптаційної реакції на стрес.

Як видно з табл. 2, у 88,9% жінок контрольної групи спостерігається стан оптимального напруження регуляторних систем, необхідний для підтримання активної рівноваги організму з навколишнім середовищем. У решти 11,1% пацієнток виявлене помірно напруження адаптаційних механізмів для забезпечення адекватного гестаційного гомеостазу. Структура регуляторних характеристик у жінок основної групи була представлена так: нормаадаптивний стан – у 18,2% вагітних, у 19,7% жінок – помірно напруження регуляторних механізмів ВНС. У 22,7% пацієнток основної групи відзначений стан перенапруження адаптаційно-приспосувальних реакцій та у 39,4% – виснаження регуляторних систем ВНС із залученням незамінних ресурсів організму та формуванням патологічних станів.

Ураховуючи дані КІГ у жінок основної групи, виділені показники варіабельності серцевого ритму, які свідчать про характер вегетативної дисфункції та вид порушення вегетативної регуляції (табл. 3).

У 25 вагітних основної групи зі зниженням/різким зниженням показників LF, VLF та посиленням/різким посиленням стресового індексу (ІН) встановлене посилення симпатичних впливів, що може свідчити про можливі патологічні зміни у регуляції серцевого ритму та судинного тонуусу.

У 14 жінок з нормальним значенням VLF, різким зниженням ІН та різким зростанням рівня LF встановлене істотне переважання парасимпатичних впливів (ваготонія).

Нормальна або підвищена варіабельність серцевого ритму (SDNN), різко посиленна діяльністю симпатичного відді-

лу ВНС (ІН) та різке виснаження діяльності вазомоторного та підкіркового центрів (LF і VLF) у 14 обстежених основної групи свідчать про перехід регуляції з рефлексно-вегетативного рівня на більш низький гуморально-метаболический, який не здатний швидко забезпечувати гомеостаз.

У 13 пацієнток з ригідним ритмом, відсутністю хвилюватої структури, підвищенням SDNN, різким зростанням ІН та різким зниженням LF і VLF діагностоване зниження регуляторних впливів обох відділів ВНС та функціональних можливостей серця, зрив вегетативної регуляції, що є ознакою патологічних станів.

Отже, результатами аналізу основних показників ВСР для визначення особливостей гестаційного та пологового процесу вагітні основної групи були розподілені на кілька підгруп:

- 1-а – посилення симпатичних впливів;
- 2-а – істотне переважання парасимпатичних впливів;
- 3-я – гуморально-метаболический механізм регулювання;
- 4-а – ригідний ритм, зрив вегетативної регуляції.

За результатами дослідження ускладнень гестаційного періоду в основній групі у 3,7 разу частіше, ніж у контрольній групі, відзначали ознаки плацентарної дисфункції (53% та 14,3% відповідно; $p<0,05$), у 3,8 разу частіше – загрозу переривання вагітності (36,4% проти 9,5%; $p<0,05$). Частота гіпертензивних розладів в основній групі у 5,6 разу перевищувала таку у контрольній – 43,9% проти 7,9% ($p<0,05$). Маловоддя виявлене у 6 (9,1%) вагітних основної групи та у 1 (1,6%) пацієнтки контрольної групи ($p>0,05$).

Детальна структура гестаційних ускладнень у виділених підгрупах вагітних основної групи наведена у табл. 4.

Загрозу переривання вагітності найчастіше діагностували у жінок з ригідним кардіоритмом та у вагітних з гуморально-метаболічним рівнем регуляції (69,2% і 57,1% відповідно). Ознаки плацентарної дисфункції (ПД) виявлені у 14 (56%) вагітних з симпатикотонією, у 5 (35,7%) пацієнток з підвищеним парасимпатичним тонусом, у 9 (64,3%) жінок 3-ї підгрупи та у 7 (53,9%) обстежених зі зривом вегетативної регуляції.

Гіпертензивні розлади виявляли тільки у двох підгрупах: у 20 пацієнток з симпатикотонією (80%) та у 9 (64,3%) жінок з перевагою гуморально-метаболічної регуляції. У пацієнток контрольної групи частота виявлення гіпертензивних розладів становила 7,9% (5 вагітних).

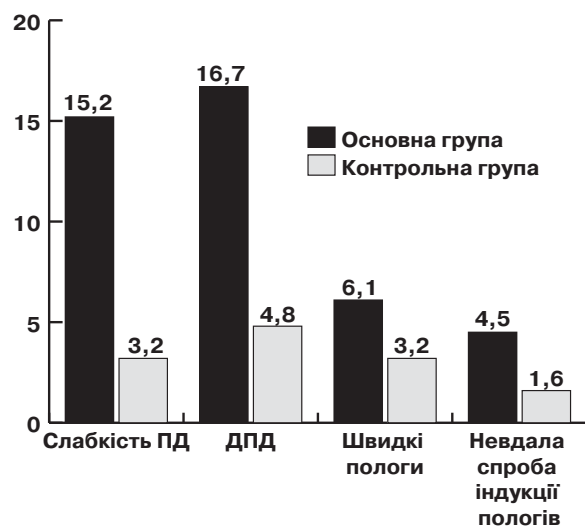
Наявність олігогідроамніону була підтверджена результатами УЗД у 3 (12%) вагітних 1-ї підгрупи, в 1 (7%) пацієнтки 3-ї підгрупи та у 2 (15,4%) обстежуваних 4-ї підгрупи. Передчасні вагінальні пологи відбулись у 10 (15,2%) жінок основної групи та у 2 (3,2%) пацієнток контрольної групи ($p < 0,05$). Так, у 2 (14,3%) вагітних 3-ї підгрупи та у 8 (61,5%) пацієнток 4-ї підгрупи пологи відбулись у терміні 32–36 тиж. Передчасне відшарування плаценти виявлене у 3 (4,5%) жінок основної групи та в 1 (1,6%) вагітної контрольної групи ($p > 0,05$).

Порушення плодово-плацентарного кровотоку різних ступенів діагностоване у 22 (33,3%) пацієнток основної групи та у 5 (7,9%) жінок групи контролю ($p < 0,05$). Так, у 14 (56%) жінок з гіперсимпатикотонією та у 8 (57,1%) пацієнток з гуморально-метаболічним рівнем регуляції спостерігалось зниження діастолічного компонента, С/Д-співвідношення в артерії пуповини (АП) дорівнювало $3,34 \pm 0,16$ та $3,19 \pm 0,22$ відповідно, що відображало сповільнення руху крові у фазу діастолі внаслідок підвищення судинного опору плодової частини плаценти.

У вагітних з посиленням парасимпатичних впливів спостерігалось зниження діастолічного компонента та підвищення індексів судинного опору в АП (С/Д-співвідношення $2,48 \pm 0,12$). У пацієнток 4-ї підгрупи доплерометричні показники в АП характеризувалися низькою пульсацією та високим діастолічним компонентом (С/Д становило $2,21 \pm 0,15$).

Термінальне порушення плодово-плацентарного кровотоку діагностоване у 4 (6,1%) жінок основної групи та в 1 (1,6%) вагітної контрольної групи ($p > 0,05$). У 3 (12%) вагітних 1-ї підгрупи та в 1 (7,1%) жінки 3-ї підгрупи був виявлений нульовий/реверсний кровотік в АП. У зв'язку з цим таким пацієнткам було проведене ургентне оперативне розродження – в 31, 33, 36 та 38 тиж. Одна (1,6%) вагітна контрольної групи прооперована у 32 тиж у зв'язку з термінальними порушеннями плодово-плацентарного кровотоку.

В 1 вагітної з підвищеним тонусом симпатичного відділу ВНС діагностована антенатальна загибель плода у терміні 29 тиж на тлі порушення плодово-плацентарного кровотоку. В 1 жінки зі зниженим тонусом обох відділів ВНС виявлена замерла вагітність у терміні 20 тиж.



Мал. 2. Структура аномалій пологової діяльності у досліджуваних групах

Одним з показників ефективної роботи ВНС може бути тривалість пологів та характер пологової діяльності. За даними дослідження тривалість пологів залежала від вихідного тону ВНС. Чим вираженішою була норма- і симпатикотонія, тим швидше за часом проходили пологи, при вихідній парасимпатикотонії пологова діяльність розвивалася повільніше. Тривалість пологів через природні пологові шляхи у контрольній групі варіювала у порівняно невеликих межах – від 5 год 30 хв у повторнороділей до 9 год 45 хв – у першороділей. В основній групі тривалість пологів достовірно відрізнялась – 15 год 25 хв у першороділей та близько 8 год 10 хв – у повторнороділей.

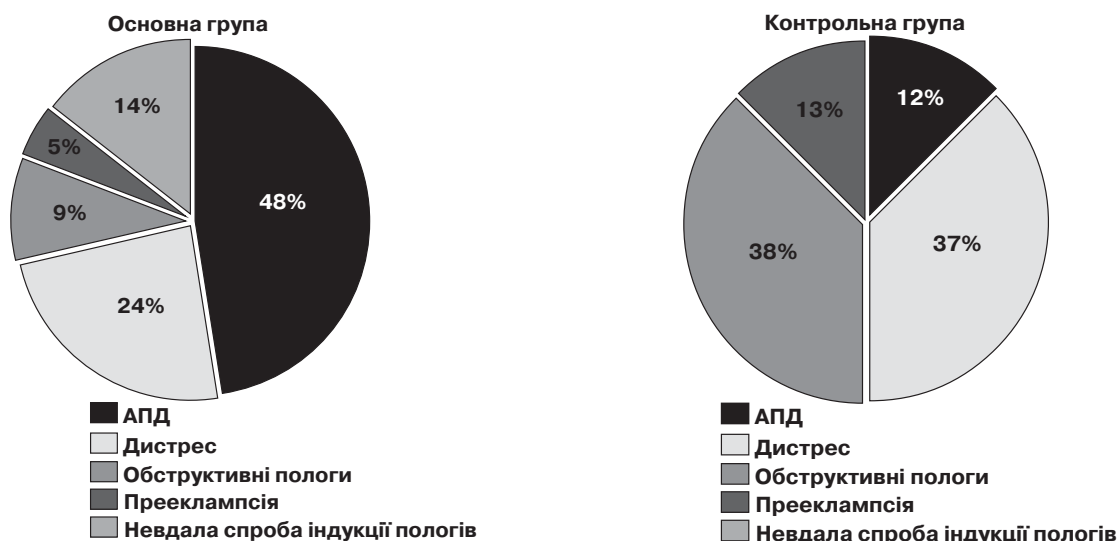
Результати дослідження свідчать, що у 50 (79,4%) вагітних контрольної групи відбулися нормальні пологи, в основній групі цей показник становив 47% (31 вагітна); $p < 0,05$.

У 25 (37,9%) вагітних основної групи розлади регуляторно-адаптаційних механізмів негативно позначились на характері пологової діяльності, у той час як у жінок контрольної групи АПД діагностували у 7 (11,1%) випадках; $p < 0,05$ (табл. 5). Так, передчасний розрив плодових оболонок виявлений у 15 (22,7%) вагітних основної групи та у 10 (15,9%) жінок контрольної групи ($p > 0,05$). Слабкість пологової діяльності діагностована у 10 (15,2%) жінок основної групи та у 2 (3,2%) вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). Дискоординована пологова діяльність відзначена в 11 (16,7%) пацієнток основної групи та у 3 (4,8%) роділей контрольної групи ($p < 0,05$). Невдала спроба індукції пологів за наявності показань до неї відбулася у 3 (4,5%) випадках в основній групі та в 1 (1,6%) вагітної контрольної групи; $p > 0,05$ (мал. 2).

Таблиця 5

Частота виявлення АПД та результати їхньої корекції у досліджуваних групах, n (%)

Показник	Основна група, n=66		Контрольна група, n=63		Достовірність
	Ефективна медикаментозна корекція АПД	Оперативне розродження через АПД	Ефективна медикаментозна корекція АПД	Оперативне розродження через АПД	
Аномалії пологової діяльності	25 (37,9)		7 (11,1)		$p < 0,05$
Швидкі/стрімки пологи	4 (6,1)		2 (3,2)		$p > 0,05$
Результати корекції АПД	11 (52,4)	4 (7,6)	4 (80)	1 (20)	$p < 0,05$
Слабкість пологової діяльності (СПД)	10 (15,2)		2 (3,2)		$p < 0,05$
Результати корекції СПД	6 (60)	4 (40)	1 (50)	1 (50)	$p > 0,05$
Дискоординована пологова діяльність (ДПД)	11 (16,7)		3 (4,8)		$p < 0,05$
Результати корекції ДПД	5 (45,5)	6 (54,5)	3 (100)	-	$p < 0,05$



Мал. 3. Структура показань до оперативного розродження у досліджуваних групах

При цьому медикаментозна корекція аномальної пологової діяльності виявилась неефективною у 20% жінок контрольної групи та у 46,7% вагітних основної групи ($p < 0,05$).

Ознаки дистресу плода виявлені у 9 (13,6%) вагітних основної групи та у 6 (9,5%) жінок контрольної групи ($p > 0,05$). Вакуум-екстракція плода була використана у 8 (12,1%) роділей основної групи та у 5 (7,9%) роділей контрольної групи ($p > 0,05$). Швидкі пологи спостерігалися у 4 (6,1%) жінок основної групи та у 2 (3,2%) роділей групи контролю ($p > 0,05$). Ургентним кесаревим розтиним завершилися пологи у 8 (12,7%) жінок контрольної групи та у 21 (31,8%) роділілей основної групи ($p < 0,05$), з них ургентне оперативне розродження внаслідок неефективної корекції АПД виконували в 1 (1,6%) та 10 (15,1%) вагітних відповідно (мал. 3).

Детальна характеристика ускладнень пологового процесу у пацієнток основної групи:

- у вагітних з гіперсимпатикотонією тривалість пологів була вищою і становила для першороділей 11 год 20 хв, для повторнороділей – 8 год 50 хв;

- у жінок 2-ї підгрупи з підвищеним тонусом парасимпатичного відділу ВНС тривалість пологів становила 14 год 45 хв та 9 год 20 хв відповідно;

- у пацієнток зі зниженим тонусом обох відділів ВНС ці показники знаходились у межах відповідно 8 год 05 хв та 5 год 40 хв;

- у вагітних з гуморально-метаболічною регуляцією тривалість пологів корелювала з вагітними 1-ї підгрупи і становила 10 год 35 хв та 7 год 50 хв відповідно;

- у 8 (57,1%) роділей з парасимпатикотонією виявляли забарвлення амніотичної рідини меконієм при вилитті навколоплідних вод, що, очевидно, пов'язано з активацією виділення меконію на тлі посиленої вагусної активності;

- у 9 (64,3%) жінок з активацією парасимпатичного відділу ВНС фіксували незадовільний прогрес під час пологів з розвитком дискоординованої пологової діяльності, у 5 з цих роділей пологи завершилися шляхом ургентного кесарева розтину;

- у підгрупі жінок з симпатикотонією відзначали переважно гіпотонічну дисфункцію матки – 8 (32%) роділей, 3 з них розроджені оперативно; 2 (8%) вагітні цієї підгрупи розроджені шляхом кесарева розтину у зв'язку з наростанням гіпертензії на тлі комплексної інтенсивної терапії;

- у підгрупі вагітних з гуморально-метаболічним рівнем регуляції пологи ускладнилися слабкістю пологової діяльності у 2 (14,3%) жінок, дискоординованою пологовою діяльністю – в 1 (7,1%) роділілей, 1 вагітна прооперована з приводу тяжкої преєклампсії;

- у підгрупі пацієнток з ригідним кардіоритмом та зниженням активності обох відділів ВНС відзначено найвищу частоту швидких пологів – 30,8%.

ВИСНОВКИ

1. Під час оцінювання скарг та клінічних показників реєстрували тільки 40% випадків порушень вегетативної регуляції, решта автономних розладів залишаються невстановленими. Це диктує необхідність пошуку інших методів вивчення вегетативних функцій організму вагітних.

2. Використання кардіоінтервалографії та аналізу варіабельності серцевого ритму дозволяє виділити групи вагітних з різними видами порушень вегетативної регуляції: симпатикотонією, активацією парасимпатичного відділу ВНС, переходом регуляції з рефлексорного на гуморально-метаболічний рівень та жінок зі зниженням діяльності обох відділів ВНС.

3. У вагітних з патологічною регуляцією кардіоритму на тлі вегетативної дисфункції відзначено достовірно вищу частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

4. У роділей з активацією симпатичної та гуморальної регуляції достовірно частіше діагностували плацентарну дисфункцію з розвитком порушень плодово-плацентарного кровотоку, гіпертензивні ускладнення та гіпотонічну дисфункцію матки під час пологів.

5. У пацієнток з перевагою парасимпатичної регуляції достовірно частіше реєстрували дискоординовану пологову діяльність, яка у більшості випадків не піддається медикаментозній корекції, спричинює розвиток дистресу плода та підвищує частоту оперативного розродження.

6. У жінок з ригідним ритмом та зниженням діяльності обох відділів ВНС достовірно частіше виявляли загрозу переривання вагітності, фіксували передчасні пологи та надмірну пологову діяльність.

7. В обстежуваних основної групи частота ургентного оперативного розродження була достовірно вищою, у тому числі і через неефективність медикаментозної корекції аномалій пологової діяльності.

Отримані результати свідчать про інформативність методу кардіоінтервалографії у діагностиці вегетативних порушень, ранньому виявленні гестаційних ускладнень та прогнозуванні характеру пологової діяльності з метою їхньої своєчасної корекції.

Визначення вихідного тону ВНС допоможе обрати диференційований підхід до ведення вагітності та пологів.

Гестационный процесс и родовая деятельность у беременных с различными типами вегетативной регуляции

В.В. Каминский, Р.Р. Ткачук

Цель исследования: анализ частоты развития гестационных осложнений и аномалий родовой деятельности у беременных с различными типами нарушений вегетативной регуляции.

Материалы и методы. Обследовано 129 женщин. Оценку типа вегетативной регуляции осуществляли путем регистрации временных и спектральных параметров вариабельности сердечного ритма на основании проведения компьютерной кардиоинтервалографии с применением диагностической системы «CardioLab Bebicard». В основную группу вошли 66 беременных с установленными нарушениями вегетативной регуляции; 63 пациентки с нормальным состоянием вегетативного обеспечения, сбалансированным уровнем симпатической и парасимпатической активности, оптимальным уровнем функционирования регуляторных систем были включены в контрольную группу. Для оценки состояния системы мать–плацента–плод проводили ультразвуковое исследование с доплерометрией.

Результаты. По результатам исследования установлено достоверное повышение активности центрального контура регуляции у беременных с вегетативной дисфункцией. В контрольной группе данные кардиоинтервалографии свидетельствуют о сбалансированной деятельности вегетативной нервной системы. На фоне выявленной вегетативной дисфункции у женщин основной группы достоверно чаще отмечали осложнения беременности и родов, чем у беременных контрольной группы. Аномалии родовой деятельности чаще возникали у беременных основной группы: у женщин с парасимпатическим типом обеспечения отмечена повышенная частота дискоординированной родовой деятельности; у пациенток с преобладанием симпатической и гуморальной регуляции отмечена повышенная частота слабости родовой деятельности, на фоне снижения деятельности обоих отделов у беременных наблюдалась повышенная частота быстрых родов. У обследуемых основной группы частота ургентного оперативного родоразрешения была достоверно выше, в том числе и из-за неэффективности медикаментозной коррекции аномалий родовой деятельности.

Заключение. Использование кардиоинтервалографии является информативным для диагностики расстройств вегетативной регуляции и адаптивных нарушений, которые могут быть предпосылками развития гестационных осложнений и аномалий родовой деятельности. Использование анализа вариабельности сердечного ритма у беременных позволит улучшить раннее прогнозирование гестационной патологии и патологического родового процесса, снизить риск акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: *вариабельность сердечного ритма, вегетативная регуляция, гестационные осложнения, аномалии родовой деятельности.*

Gestational process and labour activity in women with different types of autonomic regulation

V.V. Kaminsky, R.R. Tkachuk

The objective: is to analyze the frequency of gestational complications and labor abnormalities in pregnant women with different types of autonomic regulation disorders.

Materials and methods. 129 women were examined. The type of autonomic regulation was determined by recording the time and spectral parameters of heart rate variability by computer cardiointervalography with use of CardioLab Bebicard diagnostic system. The main group consisted of 66 pregnant women with established autonomic regulation disorders. 63 patients with a normal autonomic state, a balanced level of sympathetic and parasympathetic activity formed a control group. To assess the status of the mother-placenta-fetus, an ultrasound examination with dopplerometry was performed.

Results. A significant increase of the central regulatory activity in pregnant women with autonomic dysfunction was established. The cardiointervalography indicate a balanced activity of the autonomic nervous system in the control group. The gestational complications were significantly more frequent in women of the main group in the context of detected autonomic dysfunction than in the control group. Labor anomalies were more common in pregnant women of the main group. Women with high parasympathetic activity noted an increased frequency of labor dystocia. In patients with a superiority of sympathetic and humoral regulation, an increased frequency of labour activity weakness was observed. The fast deliveries often determined in pregnant women with decreased activity of both departments of autonomic nervous system. The incidence of urgent caesarian deliveries was significantly higher in the main group, including due to the ineffectiveness of the medical correction of labor abnormalities.

Conclusions. The cardiointervalography is informative for the diagnosis of autonomic regulation and adaptive disorders, which may be the prerequisites for the gestational complications and labor abnormalities development. Using the heart rate variability analysis in pregnant women will improve the early prediction of gestational pathology and pathological birth process, reduce the risk of obstetric and perinatal complications.

Key words: *heart rate variability, autonomic regulation, gestational complications, labor activity abnormalities.*

Сведения об авторах

Каминский Вячеслав Владимирович – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии УГИР Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16

Ткачук Рома Романовна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16. *E-mail: rfrelyk@gmail.com*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Яннаева Н.Е. Современные представления о механизмах раскрытия шейки матки в родах и формирования дистонии шейки матки. Литературный обзор. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России 1.10 (2010).
2. Дмитриева С.Л., Хлыбова С.В. Нарушения сократительной деятельности матки как одна из актуальных проблем в современном акушерстве (обзор литературы). Вятский медицинский вестник. 1 (2011).
3. Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. Руководство по акушерству. Учебное пособие – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2006. – 841 с.
4. Ушакова Г. А. Петрич Л. Н. Современные представления о механизмах развития родовой деятельности.

сти. Обзор. Мать и дитя в Кузбассе 2 (2016).
5. Железова М. Е. Быстрые роды в современном акушерстве. Практическая медицина. 1 (93) (2016).
6. Галустьян М.З., Куценко И.И. Оценка регуляторно-адаптивных возможностей беременных в предродовом периоде, роды которых осложнились дискоординацией родовой деятельности и закончились оперативно. Материалы IX Всерос. науч. форума «Мать и дитя». М. (2007): 48-49.
7. Залевский Г.В., Кожевников В.Н., Костарев В.В. Эффективность психологической коррекции невротических расстройств с позиции кардиоритмографии // Сибирский психологический журнал. – 2013. – № 48. – С. 7–13.

Статья поступила в редакцию 18.05.2019

Тютюнопаління дівчат-підлітків як регіональна медико-соціальна проблема сучасної України

С.Г. Біляєв^{1,2}, Л.Г. Назаренко^{1,2}, І.С. Біляєва^{1,2}, Т.В. Горбач³, О.М. Федота⁴

¹Міський клінічний пологовий будинок № 6, м. Харків

²Харківська медична академія післядипломної освіти

³Харківський національний медичний університет

⁴Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

Мета дослідження: уточнення реальної поширеності і медико-соціальних аспектів тютюнопаління дівчаток-підлітків в обласному центрі сходу України (м. Харків) на підставі об'єктивних тестів.

Матеріали та методи. Проведено анонімне анкетування 60 учениць 10–11-х класів загальноосвітньої середньої школи у віці 14–16 років. Для об'єктивізації контакту з продуктами згоряння тютюну анкетування було доповнено кількісним визначенням концентрації тіоціанідних іонів у сечі опитаних. Вміст останніх у сечі до 3 мг/л вважали фоновим (негативним), 3–4 мг/л – граничним, а більше 4 мг/л – позитивним результатом.

Результати. Визначення концентрації тіоціанідних іонів у сечі обстежуваних засвідчило, що 21 (35%) особа з 60 мають безпосередній контакт з продуктами згоряння тютюну (тіоціанатурія у межах 4,13–9,01 мг/л); 17 (28,3%) з 60 дівчаток-підлітків є активними курцями, причому 12 (71%) з 17 надають правдиву інформацію про свою звичку в анкетах. У контрольну групу увійшли 39 осіб з рівнем тіоціанатурії 0,68–3,47 мг/л, що свідчить про відсутність контакту з тютюновим димом.

Серед факторів, що впливають на формування моделі поведінки дівчаток-підлітків, найбільше значення має високий добробут сім'ї, наявність великої кількості безконтрольних «кишенькових» грошей у дитини, що провокує не тільки тютюнопаління, а й вживання алкогольних напоїв: 43% дівчаток-курців проти 15% тих, хто не палить ($p < 0,05$), систематично вживають алкоголь. Усім без винятку курцям приклад подають друзі і знайомі, що значно перевищує ступінь впливу родичів. Провокувальну роль відіграє також близькість до школи торгових точок, що продають тютюнову продукцію неповнолітнім, у поєднанні з відсутністю контролю з боку викладачів.

Заключення. Тридцять п'ять відсотків дівчаток-школярок у віці 14–16 років систематично мають безпосередній контакт з тютюновим димом, 28,3% є активними курцями. Наявність досить великих сум безконтрольних «кишенькових» грошей може стати фундаментом для виникнення і подальшого вкорінення звички тютюнопаління. Цьому сприяє спілкування з друзями-курцями і доступність тютюнової продукції у торгових точках неподалік від школи.

Ключові слова: тютюнопаління, тіоціанат, дівчата-підлітки.

Медико-соціальне значення будь-якого явища або патологічного стану визначається, перш за все, поширеністю у популяційних групах і його впливом на основні показники, від яких залежать параметри смертності, здоров'я, якості життя. Загальновідомим є негативний вплив тютюнопаління, у тому числі пасивного (вдихання тютюнового диму), на репродуктивне здоров'я людини: оогенез, сперматогенез, здатність до запліднення, виношування вагітності.

Початок ХХІ століття характеризується поширенням звички тютюнопаління у молоді України, тоді як у розвинених державах Західної Європи і Північної Америки зміцнюється престиж здорового способу життя. Особливо слід відзначити поширення цього згубного явища серед підлітків. За даними Європейського регіонального бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я, 57,2% молодих українців віком від 13 до 15 років знаходяться під впливом продуктів згоряння тютюну у громадських місцях і 22,2% – у зв'язку із тютюнопалінням родичів, які з ними мешкають [2]. Відомо, що токсичні продукти, що утворюються у процесі паління і потрапляють не тільки в організм курця, але і в навколишнє середовище, вкрай негативно впливають на репродуктивну систему чоловіків і жінок. Доведено, що вплив продуктів згоряння тютюну на плаценту і плід підвищує ризики не тільки у період гестації, а й у випадках, якщо майбутня мати припинила паління до настання вагітності [1, 11, 12]. Виходячи з цього, проблема паління майбутніх матерів – дівчаток-підлітків, привертає особливу увагу дослідників і медичної громадськості.

Мотивацію такої поведінки створює навколишнє середовище, тому для успішної боротьби з палінням необхідно розуміти медико-соціальні витоки даного явища. Традиційно для цього використовуються соціологічні дослідження, засновані на анкетуванні [5, 6]. Однак слід визнати, що ефективність цього методу є досить умовною, адже очікуваними є нещирість, приховування об'єктивної інформації в анкетах навіть дорослими жінками.

Мета дослідження: уточнення реальної поширеності і медико-соціальних аспектів тютюнопаління дівчаток-підлітків в обласному центрі сходу України (м. Харків) на підставі об'єктивних тестів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено анонімне анкетування 60 учениць 10–11-х класів загальноосвітньої середньої школи у віці 14–16 років, визначених методом суцільної вибірки. Анкета включала 49 запитань з самооцінювання, розбитих на 6 блоків: «Про себе і свою сім'ю», «Я і здоров'я», «Я і алкоголь», «Моє ставлення до паління», «Якщо Ви палите», «І наостанок трохи про шкільне життя». Використано схему відповідей «multiple choice». Кожна анкета містила спеціальний код, що дозволило зіставити її дані з результатами об'єктивного дослідження маркерів нікотину у біологічних рідинах.

Для об'єктивізації контакту з продуктами згоряння тютюну анкетування було доповнено кількісним визначенням концентрації тіоціанідних іонів (син. тіоціанат, тіоціаніди, роданіди) у сечі опитаних. Тіоціаніди є продуктами метаболізму синільної кислоти (HCN), що міститься у тютюновому димі, тобто роданіди біологічних рідин (сечі, слини, крові) є продуктами знешкодження ціанідів. Установлено, що у курців продукується велика кількість роданідів, бо ак-

тивація тригерного ферменту роданази є адаптивною реакцією. З огляду на те, що роданіди – стабільні метаболіти з періодом напіврозпаду близько 2 тиж, за їхнім рівнем у біологічних рідинах можна визначити інтенсивність як активного, так і пасивного тютюнопаління [8, 10].

Використано авторську модифіковану методику визначення тіоціанідних іонів у сечі [4]. Вміст роданідів визначали за калібрувальним графіком, побудованим на підставі аналізу стандартних розчинів тіоціаніду калію. Вміст тіоціанату у сечі до 3 мг/л вважали фоновим (негативним), 3–4 мг/л – граничним, а більше 4 мг/л – позитивним результатом, причому цифри більше 7 мг/л характерні для значної концентрації продуктів згоряння тютюну, яка буває у «завзятих» курців.

Статистичний аналіз для оцінювання частот аналізованих параметрів проводили за допомогою кутового перетворення Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення концентрації тіоціанідних іонів у сечі обстежуваних засвідчило, що 21 (35%) особа з 60 мають безпосередній контакт з продуктами згоряння тютюну: у 18 обстежених рівень тіоціанатуриї знаходився у межах 4,13–6,03 мг/л, а у трьох дівчаток ці цифри досягали 8,05–9,01 мг/л, що свідчить про явне зловживання палінням. Примітно, що усі троє опитаних заперечують факт власного паління і паління родичів, які з ними мешкають, у своїх анкетах. З решти 18 осіб 12 підтвердили наявність шкідливої звички під час опитування, ще 4 зазначили, що мешкають у родині з курцями (батько), інші заперечують паління як своє, так і своїх батьків. Отже, зробивши поправку на можливе пасивне вживання продуктів згоряння тютюну чотирма опитаними, які мешкають у родині з курцями, можна зробити висновок про те, що 17 (28,3%) з 60 дівчаток-підлітків є активними курцями, причому 12 (71%) з 17 надають правдиву інформацію про свою звичку в анкетах.

Усі дівчатка (21 особа) з концентрацією тіоціанідних іонів у сечі більше 4 мг/л включені до групи «Т» («тютюн», тобто вдихають продукти згоряння тютюну).

У 30 осіб рівень тіоціанатуриї виявився у межах 0,68–2,89 мг/л, що свідчить про відсутність контакту з тютюновим димом, принаймні протягом останніх 10 днів (група «К» – контрольна). Проте троє опитаних зазначили в анкетах, що є постійними курцями протягом 1–3 років.

Решта 9 обстежених мали «граничну» концентрацію тіоціанідних іонів у сечі у межах 3,05–3,47 мг/л, а за результатами опитування жодна з дівчаток не вживає ніяких тютюнових виробів, що дозволило віднести цих обстежених до групи таких, що не палять («К», контроль). Отже, 39 (65%) осіб з 60 не палять і не мають контакту з тютюновим димом ані у родині, ані у школі.

Очевидно, що дані, отримані з використанням об'єктивних методів ідентифікації продуктів згоряння тютюну в організмі, дають удвічі більші цифри поширеності активного паління серед дівчаток-підлітків у мегаполісі України (28,3%) порівняно з результатами, які базуються виключно на опитуванні (14,4%) [6]. За даними закордонних дослідників, питома вага курців дівчаток-підлітків є досить варіабельною і становить 14,3% у Німеччині, 17,5% – у Російській Федерації, 29% – у Канаді [7, 9, 13].

Проаналізовано фактори, що впливають на формування моделі поведінки дівчаток-підлітків, серед яких: умови проживання, склад і рівень добробуту сім'ї, рід діяльності батьків, ступінь довіри у відносинах у родині, а також наявність безконтрольних особистих «кишенькових» грошей.

З'ясувалося, що високий і дуже високий достаток у родині є фактором ризику виникнення шкідливих звичок у дівчаток, які проживають у таких сім'ях. Так, усі без винятку дівчинки групи «Т» мешкають у приватних будинках або ізольованих квартирах, 43% опитаних оцінюють добробут сім'ї як «високий» або «дуже високий», 29% не ходять пішки і не користуються міським транспортом, а доставляються до школи і додому виключно автомобілями. Не дивно, що 57% респондентів цієї групи мають багато і досить багато «кишенькових» грошей («кую усе, що хочу, у тому числі прикраси, речі, дорогі гаджети» або «на дорогі речі відразу не вистачає, але усе ж можна накопичити достатньо швидко, якщо є бажання»). При цьому така сама кількість опитаних (57%) відзначають високий рівень довіри у відносинах у родині, зокрема з батьками.

У групі дівчат, які не палять, проаналізовані показники мають істотні і достовірні відмінності: 38% респондентів проживають з сім'ями у гуртожитку, комунальній або орендованій квартирі ($p < 0,001$ порівняно з групою «Т»), добробут своєї сім'ї як «високий» або «дуже високий» оцінюють 23% опитаних, і тільки 8% ($p < 0,05$ порівняно з групою «Т») користуються автомобілем батьків. Тільки 31% опитаних мають «багато» і «досить багато» «кишенькових» грошей ($p < 0,05$ порівняно з групою «Т»), при цьому усього лише 38% відзначають високий рівень довіри у відносинах з батьками.

Напрошується висновок, що високий добробут сім'ї, який несе із собою наявність великої кількості безконтрольних «кишенькових» грошей у дитини, є значною передумовою розвитку у неї шкідливих звичок. Навпаки, у родині із середнім і низьким достатком на тлі жорсткого фінансового контролю, у тому числі за «кишеньковими» грошима, поява шкідливих звичок у дівчаток-підлітків менш імовірна.

Не було знайдено істотних відмінностей у складі родин та роді занять батьків дівчаток обох порівнюваних груп, так само, як і достовірного взаємозв'язку між тютюнопалінням або вживанням алкогольних напоїв батьками та схильністю до цих шкідливих звичок їхніх дітей. Так, у групі «Т» батьки палять і вживають алкогольні напої (не рідше 1 разу на 2 тиж) у 19% і 29% родин відповідно, а у групі «К» – у 13% і 54%. Проте доступність і безконтрольність грошових коштів у підлітків провокують не тільки тютюнопаління, а і споживання алкогольних напоїв: 43% дівчаток-курців проти 15% некурців ($p < 0,05$) систематично вживають алкоголь (як правило, вино, газовані алкогольні напої, коктейлі, рідше – коньяк). Слід зазначити, що у переважній більшості випадків батьки у курсі того, що їхня дитина вживає алкоголь, але не в змозі вжити ефективних заходів протидії. Що стосується паління, то максимум, чого слід очікувати від батьків у разі виявлення цієї шкідливої звички у їхньої доньки, на думку останніх, – «роз'яснювальної бесіди».

Стан здоров'я, за даними анкетування, достовірно не відрізняється між групами: на хронічні захворювання страждають 29% курців і 38% тих, що не палять. Цей факт цілком логічно пояснити невеликим стажем вживання тютюнової продукції дівчатками-курцями, а отже, – недостатністю часу для розвитку хвороб, пов'язаних з цією звичкою. Можливо, більш низький індекс здоров'я у дівчаток групи «К» відіграє стримувальну роль у бажанні стати активними курцями.

Аналізуючи тютюнопаління дівчаток-підлітків як явище, встановлено, що 100% курців одночасно використовують сигарети з фільтром і кальян. Очевидно, що шкідливість останнього явно недооцінюється молоддю, яка вважає кальян «безпечною альтернативою» класичного

паління. Половина опитаних віддають перевагу «легким» і «полегшеним» сигаретам з фільтром, інші вважають за краще «стандартну» тютюнову продукцію, викурюючи у середньому від 10 до 20 сигарет на тиждень. Відповідаючи на запитання «Чому Ви палите?», 3/4 дівчаток вважають паління засобом зняття стресу, стільки ж отримують від цього процесу задоволення. Усім без винятку курцям приклад подають друзі і знайомі, що значно перевищує ступінь впливу родичів. Величезну роль у розвитку звички паління відіграє наявність безконтрольних «кишенькових» грошей: усі без винятку дівчатка-курці купують сигарети самостійно, за «власні» кошти, хоча 25% з них не відмовляються покурити, якщо хто-небудь «пригостить цигаркою». Безпосередня близькість до школи торговельних точок, що продають тютюнову продукцію неповнолітнім, у поєднанні з відсутністю контролю з боку викладачів під час перерв між уроками, на думку половини дівчаток, також відіграє провокувальну роль у розвитку згубної звички.

Усі курці обізані щодо шкідливості паління для здоров'я, але поки не замислюються про негативний вплив продуктів згорання тютюну на плід навіть у випадку відмови від шкідливої звички до вагітності. Парадоксально, що переважна більшість дівчаток-курців (75%) не бачать жодних позитивних сторін тютюнопаління.

Незважаючи на те що дане дослідження присвячене проблемі тютюнопаління майбутніх матерів – дівчаток-підлітків, на наш погляд, викликають інтерес та заслуговують на увагу відповіді на запитання блоку «І наостанок трохи про шкільне життя».

Жодна з опитаних дівчаток не підтримує носіння шкільної форми, проте 75% вважають, що певні обмеження в одязі усе ж таки повинні бути, і тільки 1/4 опитаних упевнені, що ніяких обмежень в одязі не повинно бути. Тридцять п'ять відсотків респондентів впевнені, що мобільні телефони істотно шкодять навчанню і бачать необхідність їхнього вилучення, прийнятні, під час уроків. На особливу увагу заслуговує стан і робота шкільної їдальні: 85% опитаних не мають можливості нормального споживання їжі не тільки у зв'язку із затримками на уроках після початку перерви, а і через погану організацію роботи персоналу їдальні, відсутність порядку, невеликий асортимент, нестачу і вкрай низьку якість гарячих страв.

Табакокурение девочек-подростков как региональная медико-социальная проблема современной Украины **С.Г. Биляев, Л.Г. Назаренко, И.С. Биляева, Т.В. Горбач, А.М. Федота**

Цель исследования: уточнение истинной распространенности и медико-социальных аспектов табакокурения девочек-подростков в областном центре востока Украины (г. Харьков) на основании объективных тестов.

Материалы и методы. Проведено анонимное анкетирование 60 учениц 10–11-х классов общеобразовательной средней школы г. Харькова в возрасте 14–16 лет. Для объективизации контакта с продуктами сгорания табака анкетирование было дополнено количественным определением концентрации тиоцианидных ионов в моче опрошенных. Содержание последних в моче до 3 мг/л считали фоновым (отрицательным), 3–4 мг/л – пограничным, а более 4 мг/л – положительным результатом.

Результаты. Определение концентрации тиоцианидных ионов в моче обследуемых показало, что 21 (35%) человек из 60 имеют непосредственный контакт с продуктами сгорания табака (тиоцианатурия в пределах 4,13–9,01 мг/л); 17 (28,3%) из 60 девочек-подростков являются активными курильщицами, причем 12 (71%) из 17 сообщают правдивую информацию о своей привычке в анкетах.

ВИСНОВКИ

Тютюнопаління дівчаток-школярок у віці 14–16 років, мешканок обласного центру України, є досить поширеним явищем: 35% систематично мають безпосередній контакт з тютюновим димом, 28,3% є активними курцями. Переважна більшість курців (71%) відверто підтверджують наявність шкідливої звички під час анкетування, причому деякі дівчатка схильні до агравації, тобто перебільшення факту власного паління.

Високий фінансовий стан родини і, як наслідок, наявність досить великих сум «кишенькових» грошей у дівчаток-підлітків у поєднанні з відсутністю контролю за цими грошима на тлі довірчих відносин у родині може стати реальним фундаментом для виникнення і подальшого укорінення звички тютюнопаління. Цьому сприяє спілкування з друзями-курцями і доступність тютюнової продукції у торговельних точках неподалік від школи за повної відсутності контролю з боку викладачів за дозвіллям школярок під час перерв між заняттями.

Наявна недостатня інформованість дівчаток-підлітків про віддалені наслідки тютюнопаління для розвитку плода і функціонування фетоплацентарного комплексу у майбутньому, навіть якщо не мати безпосереднього контакту з тютюновим димом під час вагітності. Поширеним серед молоді є оманливе уявлення щодо відсутності шкоди для здоров'я під час використання кальяну у якості альтернативи звичайному палінню.

Викликає стурбованість омана підлітків про нібито меншу небезпеку у разі вживанні так званих легких і полегшених сигарет, що, у свою чергу, закріплюється оформленням сигаретних пачок і рекламою тютюнової продукції. На жаль, використання «легких» і «полегшених» сигарет не зменшує їхнього шкідливого впливу на здоров'я майбутньої матері: усі сигарети різних сортів містять один вид тютюну і відрізняються тільки кількістю отворів на фільтрі, через які подається повітря, що дозволяє дещо знизити концентрацію смол і нікотину. Ідея «легких» сигарет є не більш ніж маркетинговим ходом, тому, згідно з Рамковою конвенцією ВООЗ, заборонено використовувати перераховані вище написи у зв'язку з тим, що вони дезінформують споживачів [3].

Контрольную группу составили 39 человек с уровнем тиоцианатурии 0,68–3,47 мг/л, что свидетельствует об отсутствии контакта с табачным дымом.

Среди факторов, оказывающих влияние на формирование модели поведения девочек-подростков, наибольшее значение имеет высокое благосостояние семьи, влекущее за собой наличие большого количества бесконтрольных «карманных» денег у ребенка, что провоцирует не только табакокурение, но и употребление алкогольных напитков: 43% девочек-курильщиц против 15% некурящих ($p < 0,05$) систематически употребляют алкоголь. Всем без исключения курильщицам пример подают друзья и знакомые, что значительно превышает степень влияния родственников. Провоцирующую роль играет также близость к школе торговых точек, продающих табачную продукцию несовершеннолетним, в сочетании с отсутствием контроля со стороны преподавателей.

Заключення. Тридцять п'ять процентів дівчаток-школьниць в візасті 14–16 лет систематически мають непосредственный контакт с табачным димом, 28,3% являются активными курильщицами. Наличие достаточно больших сум бесконтрольных «карманных» денег может стать фундаментом для возникновения и дальнейшего укоренения привычки табакокурения. Этому способствует общение с друзьями-курильщиками и доступность табачной продукции в торговых точках неподалеку от школы.

Ключевые слова: табакокурение, тиоцианат, девочки-подростки.

Tobacco smoking of teenage girls as a medical and social problem of modern Ukraine

S.G. Bilyaev, L.G. Nazarenko, I.S. Bilyaeva, T.V. Gorbach, O.M. Fedota

The objective: based on objective tests, to clarify the true prevalence and medical and social aspects of tobacco smoking of adolescent girls in the regional center of the east of Ukraine.

Materials and methods. Anonymous survey of 60 students of 10–11 grades of a secondary school of Kharkov at the age of 14–16 years was conducted. To objectivize the contact with the combustion products of tobacco, the survey was supplemented with a quantitative determination of the concentration of thiocyanide ions in the urine of the respondents. The content of the latter in the urine to 3 mg/l was considered as background (negative), 3–4 mg/l as borderline, and more than 4 mg/l as a positive result.

Results. Determining the concentration of thiocyanide ions in the urine of the surveyed showed that 21 people out of 60 (35%) have direct contact with the combustion products of tobacco (thiocyanaturia within 4,13–9,01 mg/l); 17 out of 60 (28,3%) adolescent girls are active smokers, and 12 out of 17 give true information about their

habit in questionnaires. The control group consisted of 39 people with a thiocyanaturia level of 0,68–3,47 mg/l, which indicates the absence of contact with tobacco smoke.

Among the factors that influence the formation of the behavior of adolescent girls, the highest importance is the high welfare of the family, which entails the presence of a large amount of uncontrolled «pocket» money from a child, which is legalized not only by tobacco smoking, but also by the use of alcoholic beverages: smokers vs. 15% non-smokers ($p < 0,05$) systematically use alcohol. All, without exception, smokers are exemplified by friends and acquaintances, which greatly exceeds the degree of influence of relatives. A provocative role is also played by the proximity of retail outlets selling small tobacco products to the school, combined with the lack of the teacher's control.

Conclusion. 35% of school girls between the ages of 14 and 16 years systematically have direct contact with tobacco smoke, 28,3% are active smokers. The presence of sufficiently large amounts of uncontrolled «pocket» money can be the foundation for the emergence and further reproach of the smoking habit. This is facilitated by communication with friends, smokers and the availability of tobacco products in retail outlets near the school.

Key words: tobacco smoking, thiocyanate, adolescent girls.

Сведения об авторах

Беляев Сергей Георгиевич – Городской клинический родильный дом № 6, кафедра генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода Харьковской медицинской академии последилового образования, 61000, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2; тел.: (067) 57-09-05. E-mail: 5730905@list.ru

Назаренко Лариса Григорьевна – Городской клинический родильный дом № 6, кафедра генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода Харьковской медицинской академии последилового образования, 61000, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2.

Беляева Ирина Сергеевна – Городской клинический родильный дом № 6, кафедра генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода Харьковской медицинской академии последилового образования, 61000, г. Харьков, ул. Луи Пастера, 2

Горбач Татьяна Викторовна – Кафедра биохимии Харьковского национального медицинского университета, 61000, г. Харьков, проспект Науки, 4.

Федота Алёна Михайловна – Кафедра акушерства и гинекологии Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина, 61000, г. Харьков, пл. Свободы, 6

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Беляев С.Г., Губина-Вакулик Г.И. Морфофункциональные особенности матки крыс-родильниц при экспериментальном моделировании табакокурения в семье. В: Бабанин А.А., главный редактор. Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. – Симферополь: КГМУ; 2009. – 145 (Ч. 3). – С. 16–9.
- Всемирная организация здравоохранения. Пассивное курение (в возрасте 13–15 лет) [Интернет]. [цитировано 2018 Сент 15]. Доступно: https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/sah_42-smoke-exposure-13-15-years/
- Всемирная организация здравоохранения. Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака: обновленная перепечатка 2003 г., 2004 г., 2005 г. [Интернет]. [цитировано 2018 Сент 08]. Доступно: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42811/9789244591017_rus.pdf?sequence=4
- Горбач Т.В., Беляев С.Г., винахідники; Харківська медична академія післядипломної освіти, заявник та патентовласник. Спосіб контролю за інтенсивністю тютюнопаління. Патент України № 35188. 2008 Вер 10.
- Латіна Г.О., Заїкіна Г.Л., Завадська М.М. Проблема тютюнопаління серед сучасних підлітків. Вісн. проблем біології і медицини. 2014;(3):193-6.
- Полька Н.С., Бердник О.В., Добрянська О.В., Станкевич Т.В., Савон Л.В. Поширеність тютюнопаління серед підлітків України (за результатами глобального опитування підлітків 2011 р.). Довкілля та здоров'я. 2013;66(3):57-61.
- Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О., Донитова В.В. Глобальное обследование употребления табака среди молодежи в возрасте 13–15 лет в Российской Федерации: сравнение тенденций в 2004 и 2015 гг. Пульмонология. 2017;27(2):179-86.
- Baldawa PS, Kulkarni W, Koshy AV, Shaikh SS, Varu R, Srivastava G. Levels of salivary thiocyanate and its relation with occurrence of micronuclei using exfoliative cytology in smokers and nonsmokers. Indian J Dent Res. 2016 Nov-Dec;27(6):568-573. doi: 10.4103/0970-9290.199599.
- Cui Y, Forget EL, Zhu Y, Torabi M, Oguzoglu U. The effects of cigarette price and the amount of pocket money on youth smoking initiation and intensity in Canada. Can J Public Health. 2018 Aug 30. doi: 10.17269/s41997-018-0123-9.
- Jain RB. Trends and variability in the levels of urinary thiocyanate, perchlorate, and nitrate by age, gender, race/ethnicity, smoking status, and exposure to environmental tobacco smoke over 2005–2012. Sci Total Environ. 2016 Jul 1;557-558:221-30. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.03.064.
- Kareli D, Poullidou S, Nikas I, Psilaki A, Karelis A, Nikolettos N, et al. Effect of maternal smoking during pregnancy on fetus: a cytogenetic perspective. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Jan;27(2):127-31. doi: 10.3109/14767058.2013.806897.
- Noda T. Effects of tobacco smoke on fetus and children. Nihon Rinsho. 2013 Mar;71(3):454-8.
- Scholz M, Kaltenbach M. Cigarette, alcohol and drug use in 12 to 13-year-old adolescents-an anonymous survey of 2,979 students. Gesundheitswesen. 1995 Jun;57(6):339-44.

Статья поступила в редакцию 31.05.2019

Сучасні дієти й особливості застосування вітамінно-мінеральних комплексів

Л.А. Вигівська

Харківський національний медичний університет

Харчування необхідне для підтримання життя і здоров'я живого організму, а також нормального перебігу фізіологічних процесів життєдіяльності.

У даній статті розглянуто поняття вегетаріанства і описані усі види вегетаріанських дієт. Проаналізований їхній вплив на організм жінки під час вагітності та у період лактації і розвитку внутрішньоутробного плода. Надані рекомендації щодо вибору і застосування вітамінно-мінеральних комплексів, зокрема препарату Елевіт Пронаталь.

Ключові слова: вегетаріанство, вітаміни, вагітність, Елевіт Пронаталь.

Харчування – підтримання життя і здоров'я живого організму за допомогою їжі, а також нормального перебігу фізіологічних процесів життєдіяльності. Це основа життя людини. Продукти харчування – це джерела енергії та будівельного матеріалу для організму. Їжа є корисною лише тоді, коли організм відчуває в ній потребу і виникає відчуття голоду. Водночас їжа може бути небезпечною для здоров'я, якщо насичення певним продуктом стає надмірним або, навпаки, недостатнім. Усе це може призвести до порушення обміну речовин. І тому різні варіанти вегетаріанської дієти стають актуальними [1].

За останнє десятиліття на Заході спостерігається підвищення інтересу до вегетаріанства – часткового (лактоовегетаріанство) або повного (веганство). Чотири відсотки населення США дотримуються вегетаріанської дієти. Раніше вегетаріанство здебільшого вважалось дієтою, яка не здатна забезпечити організм людини необхідними речовинами у повному обсязі. Рекомендації лікарів зводилися до того, що потрібно добре подумати, перш ніж відмовлятися від м'ясних продуктів. На сьогодні ставлення дієтологів до вегетаріанства суттєво змінилося. Тепер усе більше людей відмовляються від м'яса в надії поліпшити своє здоров'я, оскільки дослідження останніх років підтверджують дані, що перевантаження організму тваринним білком, калоріями і насиченими жирами підвищує ризик розвитку низки захворювань [2].

Щороку у світі збільшується чисельність вегетаріанців. Близько 80% вегетаріанців проживає в Індії [3], де такий спосіб харчування є традиційним; 8–10% прихильників вегетаріанського харчування мешкають у розвинених західних країнах – Великій Британії, Швеції та Німеччині, 6% – у Нідерландах і Швейцарії, 4% – у Франції. Оскільки в Україні не проводилися широкомасштабні дослідження, говорити про чисельність вегетаріанців у нашій країні складно. Існує думка, що серед українців кількість вегетаріанців менша, ніж у європейських країнах, але виражено збільшується, якщо виходити з посилення інтересу до цього питання, появи магазинів вегетаріанських продуктів і ресторанів з відповідним меню (таблиця) [4].

З давніх часів триває дискусія: що для людини природніше – споживати м'ясо чи ні. Окремі вчені витрачають велику кількість грошей на проведення досліджень, намагаючись відповісти на це питання, але отримують суперечливі результати [5]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), споживати продукти тваринного походження необхідно, але при цьому слід обмежувати обсяг цього споживання (наприклад, їсти не більше 170 г м'яса на день), а також регулярно контролювати рівень холестерину у крові. Багато

фахівців (дієтологи, гастроентерологи та ін.) дійшли висновку, що доросла людина (крім вагітних і літніх) може сісти на вегетаріанську дієту, але при цьому необхідно ретельно стежити за своїм раціоном і самопочуттям [6].

Жінки під час вагітності та у період лактації потребують додаткового надходження поживних речовин. Так, посилене харчування необхідне вагітним, щоб забезпечити основними нутрієнтами свій організм й організм внутрішньоутробного плода, а протягом усього періоду лактації жінка повинна забезпечити здоров'я своїй новонародженій дитині [7].

Європейське регіональне бюро ВООЗ у навчальному курсі для працівників охорони здоров'я зазначає: «Дієта суворого вегетаріанців, що повністю виключає їжу тваринного походження, з більшою імовірністю містить недостатню кількість низки важливих поживних речовин. Дефіцит поживних речовин, який може виникнути під час вагітності та лактації в тих, хто дотримується вегетаріанської дієти, негативно відбивається як на здоров'ї матері, так і на рості та розвитку плода / новонародженого» [1].

Основною відмінністю вегетаріанської дієти від звичайного харчування є виключення з раціону продуктів тваринного походження, у деяких випадках – споживання рослинних продуктів виключно у сирому вигляді. На сьогодні значно змінилася кількість обмежених вегетаріанством продуктів. Так, виключено споживання м'яса, риби, птиці, але дозволено споживання молока, сметани, сиру, масла й низки інших молочних продуктів [1].

Кількість вегетаріанців у світі за країнами

Країна	Кількість прибічників вегетаріанства	Кількість вегетаріанців від загальної чисельності населення країни, %
Бельгія	204 000	2
Австрія	324 000	3,5
Чехія	204 000	1,5
Франція	1 172 000	2
Німеччина	6 560 000	8
Індія	До 800 000 000	До 80
Ірландія	220 000	6
Італія	2 900 000	5
Норвегія	180 000	4
Польща	380 000	1
Португалія	200 000	2
Румунія	1 000 000	4
Словаччина	54 000	1
Іспанія	788 000	2
Швеція	616 000	7
Швейцарія	639 000	9
Нідерланди	790 000	5
США	11 132 000	4
Велика Британія	5 950 000	10

Види вегетаріанства

Веганство. Один з найсуворіших різновидів вегетаріанства. Веганство виключає споживання усіх продуктів тваринного походження (усі види м'яса та риби, молоко і яйця). Крім того, багато веганів відмовляються від носіння шкіряних і хутряних речей. До раціону такої дієти включено зернові та бобові продукти, овочі, фрукти, гриби, горіхи, зерна, рослинні олії. Вміст білка низький, тваринні жири відсутні.

Лактоовегетаріанство. Менш суворий вид вегетаріанства. Прихильники цієї дієти не їдять м'яса та риби, при цьому яйця й молочні продукти включено в раціон. Білок надходить в організм під час споживання яєць і молочних продуктів, а також бобових.

Лактовегетаріанство. Найпоширеніший різновид вегетаріанства. Відмова від усіх тваринних продуктів, крім молочних. Вегетаріанці цього типу вважають яйця живою плоттю, ототожнюючи їх із пташиними зародками, тому відмовляються і від яєць, але водночас споживають молоко. У цьому раціоні присутні молочні продукти, зернові, бобові, овочі, фрукти, гриби, горіхи, зерна, рослинні олії, соєві продукти. Характерним є суворе обмеження продуктів тваринного походження і їхня заміна на рослинні.

Сироїдіння. Найбільш категоричний різновид веганства. При сироїдінні з раціону виключено будь-які продукти тваринного походження. Усі продукти вживають тільки у свіжому, сирому вигляді без термічного оброблення. До раціону включено овочі, фрукти, зернові, бобові, горіхи, насіння, мед, рослинні олії – усе, що можна споживати у сирому вигляді. Переходити на сироїдіння потрібно поступово, щоб не спровокувати негативної реакції організму. Основою раціону сироїда є пророщені зерна, овочі й фрукти, а також горіхи, зелень.

Фрукторіанство. Один з найбільш жорстких видів сироїдіння. Продукти обмежені до мінімуму. У раціоні тільки фрукти, іноді горіхи (не всі фрукторіанці вживають горіхи та насіння).

У низці наукових досліджень доведено, що веганство і сироїдіння мають як позитивні, так і негативні сторони. Усі види вегетаріанства істотно знижують ризик серцево-судинних захворювань, пов'язаних із споживанням жирної смаженої їжі. Є дослідження, автори яких стверджують, що онкологічні захворювання, зокрема травного тракту, у вегетаріанців також розвиваються значно рідше.

Однак останнім часом усе частіше з'являються докази того, що сироїдіння має і негативний вплив на стан здоров'я. Проведене ще у 1995 році масштабне дослідження встановило, що близько 30% жінок, які застосовували сироїдіння, страждали на аменорею, пов'язану зі зниженням маси тіла [8].

Вегетаріанцям дуже складно отримати достатню кількість калорій, тому прихильники таких дієт здебільшого втрачають у масі тіла. Знижений рівень жиру в організмі жінок негативно впливає на репродуктивну функцію. Як правило, виникає порушення оваріально-менструального циклу. На тлі мізерних і нерегулярних менструацій може виникати аменорея [9].

Недоліком веганської дієти є низький вміст кальцію, що спричиняє розвиток остеопорозу. Незважаючи на те що кальцій міститься у великій кількості у продуктах рослинного походження, він дуже важко засвоюється. Рослинні продукти багаті на фітинову кислоту, яка утворює з кальцієм нерозчинні комплекси, при цьому погіршуючи його засвоюваність. Унаслідок цього розвивається остеопороз, що знижує щільність кісткової тканини, збільшуючи ризик появи переломів.

Багато веганів мають проблеми з кровотворенням. Причиною цього є низьке засвоєння заліза, яке міститься в овочах і фруктах, порівняно із залізом у продуктах тваринного походження. У рослинах часто містяться біологічно активні речовини, що зв'язують залізо і не дають йому засвоюватися [10, 11].

Рослинна їжа характеризується дуже низькою кількістю білка, який погано засвоюється, оскільки у рослинах він зазвичай

міститься в насінні та добре захищений спеціальними ферментативними сполуками від соків, що виробляються травною системою ссавців. Тому прихильники вегетаріанства регулярно відчують дефіцит білка у раціоні. Амінокислотний склад рослинного білка не є ідеальним для харчування людини [12]. Засвоюваність білка може підвищитися тільки за допомогою термічного або хімічного оброблення їжі [13].

За даними ВООЗ, у раціон слід включати продукти як рослинного, так і тваринного походження, сирі і приготовлені (залежно від виду продукту). Необхідно обмежувати такі продукти: м'ясо, жири, цукор, сіль. Крім того, до раціону слід максимально залучати овочі та фрукти. Харчування повинно бути різноманітним і достатнім. Тільки у цьому разі можливо отримати всі потрібні мікроелементи та поживні речовини [14].

Вагітність – це особливий стан організму жінки, за наявності якого в її репродуктивних органах перебуває та розвивається ембріон або плід. Це період, що супроводжується значними функціональними змінами в організмі жінки, які необхідні як для задоволення власних потреб, так і для забезпечення інтенсивного росту і розвитку плода. У край важливим у цей час є адекватне надходження макро- і мікроелементів. А недоїдання або надмірне харчування підвищують ризик розвитку акушерських і перинатальних ускладнень [15]. Харчування жінки повинно бути оцінено на етапі прегравідарної підготовки. Необхідно виділяти пацієток групи високого ризику за формуванням дефіциту макро- і мікронутрієнтів [16].

Доведено, що збалансовані вегетаріанські дієти не мають негативного впливу на перебіг вагітності [17]. Однак такі жінки належать до групи ризику розвитку нутритивного дефіциту і потребують додаткового вживання заліза, вітаміну D, вітаміну E, кальцію, вітаміну B₁₂ і поліненасичених жирних кислот [18].

При виборі полівітамінно-мінеральних комплексів під час вагітності важливо урахувати:

- збалансованість складу;
- відповідність вмісту компонентів комплексу рекомендованої добової норми споживання для жінок у період вагітності;
- біодоступність компонентів, що входять до складу комплексу, сумісність і їхню взаємодію;
- безпеку.

Не слід забувати, що тривале вживання вітамінів, особливо жиророзчинних, може призвести до розвитку гіпервітамінозу, який проявляється токсичним впливом на організм вагітної і внутрішньоутробного плода [19]. Передозування можуть виникнути здебільшого під час вживання жиророзчинних вітамінів A, D, E.

Гострий гіпервітаміноз вітаміну A виникає у разі перевищення рекомендованого добового вживання, як мінімум, у 20 разів. Хронічна токсичність у дорослих розвивається у разі вживання 25–50 тис. МО/добу протягом декількох тижнів, місяців, років. Одним з найважливіших проявів токсичної дії високих доз вітаміну A є його ембріотоксичність і тератогенність. Особливо небезпечними є гормональна форма вітаміну A (ретиноєва кислота) і її синтетичні аналоги, у зв'язку з чим застосування останніх не рекомендується у період вагітності. Рекомендована доза вітаміну A під час вагітності становить 3000–3600 МО.

Провітаміни A (b-каротин та інші каротиноїди) менш токсичні, оскільки їхнє перетворення на ретинол в організмі людини регулюється і гальмується у разі досягнення оптимального рівня ретинолу у плазмі крові. Тому при призначенні вітамінно-мінеральних комплексів вагітним слід вибрати комплекси, що містять b-каротин або його поєднання з вітаміном A [20].

Кальцифероли у разі передозування також є високотоксичними, що спричинює розвиток D-гіпервітамінозу з гіперкальціємією і кальцифікацією внутрішніх органів і тканин. Рекомендована доза вітаміну D під час вагітності – 500 МО.

Під час проведення вітамінотерапії у період вагітності необхідно пам'ятати, що наявність високих концентрацій аскорбінової кислоти у сечі може впливати на результати тестів на вміст у ній глюкози, зумовлюючи хибнонегативні результати. Вітамін С також впливає на визначення сироваткових трансамінз і лактатдегідрогенази; під дією аскорбінової кислоти знижується концентрація білірубину, що може маскувати захворювання печінки. Відомі хибнонегативні результати проб на приховану кровотечу після вживання високих доз вітаміну С.

Високі дози (понад 100 мг) піридоксину у крові можуть підвищувати рівень серотоніну у плаценті і порушувати матково-плацентарний кровообіг. Тривале лікування нікотиновою кислотою може мати діабетогенний ефект або спричинити декомпенсацію раніше стабільного цукрового діабету, а також дещо підвищувати рівень сечової кислоти [20, 21, 22].

Современные диеты и особенности применения витаминно-минеральных комплексов

Л.А. Выговская

Питание необходимо для поддержания жизни и здоровья живого организма, а также нормального течения физиологических процессов жизнедеятельности.

В данной статье рассмотрено понятие вегетарианства и описаны все виды вегетарианских диет.

Проанализировано их влияние на организм женщины во время беременности и в период лактации и развития внутриутробного плода. Даны рекомендации по выбору и применению витаминно-минеральных комплексов, в частности препарата Элевит Пронаталь.

Ключевые слова: вегетарианство, витамины, беременность, Элевит Пронаталь.

Застосування вітамінно-мінерального комплексу Елевіт Пронаталь сприяє надходженню в організм усіх необхідних вітамінів і мікроелементів у біодоступній формі. Завдяки вмісту підвищеної дози фолієвої кислоти (800 мкг), заліза і вітаміну D цей комплекс забезпечує правильний розвиток серця і головного мозку внутрішньоутробного плода.

ВИСНОВКИ

Хотілося б зауважити, що під час вибору вітамінно-мінерального комплексу слід звернути особливу увагу на його склад, відповідність вмісту компонентів комплексу рекомендованій добовій нормі вживання для жінок під час вагітності та безпеку. Усім цим вимогам відповідає препарат Елевіт Пронаталь, який необхідно вживати як у період прекоцепції, так і протягом усієї вагітності, постійно і без перерв.

Modern diets and features of the use of vitamin-mineral complexes

L.A. Vyhovskaya

Nutrition is necessary to maintain the life and health of a living organism, as well as the normal course of physiological processes of life activity.

This article discusses the concept of vegetarianism and describes all types of vegetarian diets.

Their influence on the woman's body during pregnancy and during lactation and the development of the fetus is analyzed.

Recommendations on the choice and use of vitamin-mineral complexes, in particular the drug Elevit Pronatal, are given.

Key words: vegetarianism, vitamins, pregnancy, Elevit Pronatal.

Сведения об авторе

Выговская Людмила Анатольевна – Кафедра акушерства, гинекологии и детской гинекологии Харьковского национального медицинского университета, 61000, г. Харьков, ул. О. Яроша, 3-Б. E-mail: liudmilavygovskaya@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гроздова Т.Ю. Механизм вегетарианства [Электронный ресурс] / Т.Ю. Гроздова // Практическая диетология. – 2013. – № 3. – Режим доступа: <https://praktik-dietolog.ru/article/139.html>
2. Марголина А. Вегетарианство и здоровье / А. Марголина // Наука и жизнь. – 2010. – № 4. – С. 97–101.
3. Роузен С. Вегетарианство в мировых религиях. Трансцендентная диета / С. Роузен. – 3-е изд. – М., 2013. – 176 с.
4. Вегетарианство: виды, мотивы, особенности рациона [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://zdoravo.by/article/5932/vegetarianstvo-vidy-motivy-osobennosti-ratsiona>;
5. Медкова И.Л. Всё о вегетарианстве / И.Л. Медкова, Т.Н. Павлова, Б.В. Брамбург. – М.: Экономика, 1992. – 288 с.
6. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/diet/en/>
7. Brzezinska M. Vegetarian diets in the nutrition of pregnant and breastfeeding women / M. Brzezinska, A. Kucharska, B. Sinska // Pol Merkur Lekarski. – 2016. – Vol. 40 (238). – P. 264–8.
8. Львова Л. Веганы, сыроеды и другие / Л. Львова // Фармацевт-практик. – 2013. – № 1. – С. 56–57.
9. Сидорова Е.С. Нутриентная недостаточность питания женщин фертильного возраста и пути ее преодоления / Е.С. Сидорова // Научные записки ОрелГИЭТ. – 2014. – Вып. 1. – С. 347–352.
10. Семенов В.В. Энциклопедия вегетарианства / В.В. Семенов. – М.: АСТ-ПРЕСС, 2005. – 368 с.
11. Козлов А.И. Естественно ли для человека быть вегетарианцем? [Электронный ресурс] / А.И. Козлов. – Режим доступа: <http://antropogenez.ru/interview/348/>
12. Тихомиров Е. Типичные болезни вегетарианцев [Электронный ресурс] / Е. Тихомиров. – Режим доступа: https://vegetarian.ru/interview/naturopat-evgeniy-tikhomirov-tipichnye-bolezni-vegetariantsev.html?fbclid=IwAR16H2XtMcyMJBb3eoEWHzTrTP92p383hi nMZ_fbfK5iZZ44-Z_UPUvoqus
13. Вегетарианство VS веганство: различия, особенности [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ecoclub.ua/article/vegetarianstvo-vs-veganstvo-razlichija-osobennosti/>
14. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/diet/en/>
15. Nutrition During Pregnancy: Part I Weight Gain: Part II Nutrient Supplements. – Washington (DC): National Academies Press (US), 1990. – 480 p.
16. Roseboom T. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health / T. Roseboom, S. de Rooij, R. Painter // Early Hum Dev. – 2006. – Vol. 82. – P. 485.
17. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes / M.E. McCauley, N. van den Broek, L. Dou, M. Othman // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – Vol. 10. – CD00866625.
18. Vegan-vegetarian diets in pregnancy: danger or panacea? A systematic narrative review / G.B. Piccoli, R. Clari, F.N. Vigotti et al. // BJOG. – 2015. – Vol. 122. – P. 623–633.
19. Nutritional value of the diet in healthy pregnant women. Results of a nutrition survey of pregnant women / J.A. Iries Rocamora, E.M. Iglesias Bravo, S. Aviles Mejias et al. // Nutr Hosp. – 2003. – Vol. 18. – P. 248–252.
20. Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-минеральных комплексов у женщин в период беременности / Е.В. Ших, Л.И. Ильенко. – М.: Медпрактика, 2007. – 80 с.
21. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии / В.А. Тутельян, В.Г. Кукес, В.П. Фисенко. – М.: Палей-М, 2002. – 560 с.
22. Ших Е.В. Витаминотерапия в период беременности: целесообразность и эффективность / Е.В. Ших, Л.Ю. Гребенщикова // Гинекология. – 2009. – № 6. – С. 16–20.

Статья поступила в редакцию 28.05.2019

Профілактика репродуктивних втрат у I триместрі з урахуванням рівня вітаміну D

Ж.С. Ткаченко

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

Мета дослідження: зниження частоти невиношування у жінок із групи високого ризику на підставі вивчення у них рівня 25ОНD3, клініко-функціональних, імунологічних і мікробіологічних особливостей, а також розроблення та впровадження удосконаленого нами алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Після обліку всіх критеріїв виключення до основної групи увійшли 60 пацієнок з невиношуванням вагітності (загрозою переривання або викидня, що розпочався); до групи контролю включено 30 жінок з фізіологічною вагітністю. У комплексі проведених досліджень були використані клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

Результати. Застосування удосконаленого нами алгоритму дозволяє попередити невиношування вагітності у жінок групи високого ризику, також знизити частоту передчасних пологів (на 3,3%) та перинатальної патології (на 6,7%). У жінок із супутньою патологією травного тракту та запальними процесами репродуктивної системи необхідно визначати рівень 25ОНD3 на прегравідарному етапі та під час вагітності.

Заключення. Використання удосконаленого алгоритму дозволяє знизити частоту репродуктивних втрат у жінок групи високого ризику.

Ключові слова: репродуктивні втрати, діагностика, профілактика, вітамін D.

В умовах сьогодення частота передчасного переривання вагітності коливається у межах 12–20% [1, 5]. Незважаючи на той факт, що багато наукових колективів в Україні та за її межами працюють над вирішенням цієї проблеми, рівень невиношування вагітності (НВ) становить від 3,0% до 11,0% [2, 6].

Серед різних чинників ризику невиношування все більше значення має репродуктивний анамнез жінок, особливо щодо обтяженого соматичного анамнезу [1–4]. Успіхи сучасної репродуктології створили передумови до розуміння генезу порушень репродуктивної системи у жінок і забезпечили можливість більш глибокого розуміння механізмів НВ у жінок, які вагітніли природним шляхом і за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [5, 7].

В останні роки велику увагу приділяють вивченню ролі вітаміну D (25ОНD3) у генезі порушень репродуктивної функції жінок [1, 5]. Низький рівень 25ОНD3 визначено як фактор ризику не тільки розвитку патології кістково-м'язової системи, але і як причину персистенції хронічної інфекції уrogenітального тракту [2, 6]. За даними низки авторів [1–7], дефіцит 25ОНD3 корелює з частотою преєклампсії, гестаційного цукрового діабету та передчасних пологів.

Разом з тим, відсутні дані про можливість ранньої діагностики та профілактики НВ з урахуванням рівня 25ОНD3 у жінок із обтяженим репродуктивним анамнезом.

Мета дослідження: зниження частоти невиношування у жінок із групи високого ризику на підставі вивчення у них рівня 25ОНD3, клініко-функціональних, імунологічних і мікробіологічних особливостей, а також розроблення та впровадження удосконаленого нами алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 90 вагітних у I–II триместрах вагітності.

Усі обстежені пацієнтки підписали інформаційну згоду на участь у даному дослідженні.

Критеріями відбору у дослідження було:

- термін вагітності у пацієнок з 8 до 22 тиж;
- клініка загрози переривання вагітності або викидень, що почався.

До групи контролю включено пацієнок (n=30) із фізіологічним перебігом вагітності I–II триместрів.

Критеріями виключення з дослідження було:

- наявність системних аутоімунних захворювань;
- наявність аномалій розвитку статевих органів;
- багатоплідна вагітність;
- вагітність, що настала з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), а саме: екстракорпорально-го запліднення (ЕКЗ), інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда – IntraCytoplasmic Sperm Injection (ICSI), перенесення ембріона (ПЕ), внутрішньоматкової інсемінації (ВМІ), а також, що після стимуляції овуляції.

Отже, після обліку всіх критеріїв виключення до основної групи увійшли 60 пацієнок з невиношуванням вагітності (загрозою переривання або з викиднем, що розпочався).

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що у жінок із високим ризиком невиношування спостерігається зниження рівня 25ОНD3 у 100,0% випадків, при цьому недостатність (20–30 нг/мл) встановлена у 40,0%, а дефіцит (<20 нг/мл) – у 60,0% випадків.

Основними причинами зниження рівня 25ОНD3 у жінок репродуктивного віку є патологія травного тракту (56,7%) та запальні процеси репродуктивної системи (66,7%) із високим рівнем порушень мікробіоценозу статевих шляхів (46,7%).

Установлено прямий зв'язок між рівнем 25ОНD3 й імовірністю розвитку інфекційного процесу під час вагітності (ОР=1,2; 95% ДІ: 1,023-1,41; p<0,05). Інфекційне навантаження у вагітних з дефіцитом 25ОНD3 в 1,2 разу перевищує таку у пацієнок з недостатністю 25ОНD3 (<30 нг/мл) і у 2,8 разу перевищує інфекційне навантаження у пацієнок з нормальним рівнем 25ОНD3 (ОР=2,78; 95% ДІ: 1,65–4,69; p<0,05).

Розвиток невиношування у вагітних зі зниженим рівнем 25ОНD3 пов'язаний з наявністю змішаної бактеріально-вірусної інфекції: у 41,7% випадків ($\chi^2=15,13$; F=0,005; p<0,05). При цьому бактеріально-вірусна інфекція характеризується наявністю *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* у клітинах каналу шийки матки і ДНК CMV, HSV 1-го і 2-го типу, EBV у крові і клітинах каналу шийки матки, а також наявністю бактеріального вагінозу і *Candida albicans*.

Між рівнем 25ОНD3 та показниками імунітету встановлено наявність кореляційних зв'язків між системному та локаль-

ному рівнях. У крові встановлено зворотний взаємозв'язок між рівнем 25ОНД3 із прозапальним цитокином ІЛ-8 ($R_s = -0,54$; $p < 0,05$) та прямий – із TGF- β 1 ($R_s = 0,70$; $p < 0,05$).

У клітинах каналу шийки матки відзначено зворотний взаємозв'язок між рівнем 25ОНД3 і прозапальним цитокином ІНФ- γ ($R_s = -0,77$; $p < 0,05$). Під час оцінювання особливостей перебігу вагітності у жінок з різним рівнем 25ОНД3 була визначена чітка залежність: у жінок з дефіцитом 25ОНД3 достовірно частіше діагностували переривання вагітності – у 22,2% пацієнток порівняно з недостатністю 25ОНД3 – 2,5% ($\chi^2 = 5,78$; $F = 0,022$; $p < 0,05$).

За критерієм відношення шансів на тлі дефіциту 25ОНД3 у жінок ризик переривання вагітності у 9 разів вище, ніж у вагітних з нормальним рівнем 25ОНД3 у крові (ВШ 9,11; 95% ДІ: 1,11–74,84; $p < 0,05$).

Для підтримання достатнього рівня 25ОНД3 ($> 30,0$ нг/мл) необхідно призначати препарати, які містять холекальциферол у дозі 800–1000 МО за наявності недостатності

Профилактика репродуктивных потерь в I триместре с учетом уровня витамина D Ж.С. Ткаченко

Цель исследования: снижение частоты невынашивания у женщин из группы высокого риска на основе изучения у них уровня 25ОНД3, клинико-функциональных, иммунологических и микробиологических особенностей, а также разработка и внедрение усовершенствованного алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. После учета всех критериев включения и исключения в основную группу вошли 60 пациенток с риском невынашивания беременности (угроза прерывания или выкидыша, что началось); в группу контроля включены 30 женщин с физиологической беременностью. В комплексе проведенных исследований были использованы клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы.

Результаты. Применение усовершенствованного нами алгоритма позволяет предупредить невынашивание беременности у женщин группы высокого риска, а также снизить частоту преждевременных родов (на 3,3%) и перинатальной патологии (на 6,7%). У женщин с сопутствующей патологией пищеварительного тракта и воспалительными процессами репродуктивной системы необходимо определять уровень 25ОНД3 на прегравидарном этапе и во время беременности.

Заключение. Использование усовершенствованного алгоритма позволяет снизить частоту репродуктивных потерь у женщин группы высокого риска.

Ключевые слова: репродуктивные потери, диагностика, профилактика, витамин D.

25ОНД3 (20–30 нг/мл) та 1500–2000 МО – за наявності дефіциту ($< 20,0$ нг/мл), починаючи з прегравидарного етапу та протягом вагітності під контролем рівня 25ОНД3.

Найбільш інформативними показниками для ефективності корекції рівня 25ОНД3 та клінічного перебігу вагітності є: на системному рівні – вміст у крові прозапальних цитокинів ІЛ-8 та TGF- β 1, а на місцевому – у клітинах каналу шийки матки рівень прозапального цитокину ІНФ- γ .

ВИСНОВКИ

Використання удосконаленого нами алгоритму дозволяє попередити невиношування вагітності у жінок групи високого ризику, а також знизити частоту передчасних пологів (на 3,3%) та перинатальної патології (на 6,7%). У жінок із супутньою патологією травного тракту та запальними процесами репродуктивної системи необхідно визначати рівень 25ОНД3 на прегравидарному етапі та під час вагітності.

Prophylaxis of genesial losses in I trimester taking into account vitamin D level Zh.S. Tkachenko

The objective: depression of frequency of not incubation at women from groups of high risk on a basis studying at them level 25ОНД3, and also clinical-functional and microbiological features, and also development and deployment of advanced algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Materials and methods. After the accounting of all criteria of including and switching off included in the main group 60 patients with risk of not incubation of pregnancy (discontinuing threat), the group of control was made by 30 women with physiological pregnancy. The complex of the conducted researches included clinical, laboratory, tool and statistical methods.

Results. Use of the algorithm improved by us allows to warn pregnancy not incubation at women of group of high risk, and also to reduce the frequency of premature births (by 3,3%) and perinatal pathology (for 6,7%). At women with accompanying pathology of gastrointestinal tract and inflammatory processes of genesial system it is necessary to define level 25ОНД3 at a pregravidale stage and during pregnancy.

Conclusion. Use of advanced algorithm allows to reduce the frequency of genesial losses at women of group of high risk.

Key words: genesial losses, diagnostics, prophylaxis, vitamin D.

Сведения об авторе

Ткаченко Жанна Сергеевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шурика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дергачева И.А. Особенности иммунопатогенеза герпесвирусных инфекций во время беременности // Вестник РГМУ. – 2014. – № 4. – С. 18–21.
2. Доброхотова Ю.Э. Кальцитриол у женщин с урогенитальной инфекцией и невынашиванием беременности // Лечение и профилактика. – 2015. – № 4 (16). – С. 43–46.
3. Савченко Т.Н. Обеспеченность беременных витамином D в первой половине гестации // Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика». – М., 2016. – С. 123–124.
4. Щеплягина Л.А. Витамин D как маркер иммунного статуса женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза // Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал TERRA MEDICA. – 2016. – № 1–2 (83–84). – С. 43–46.
5. Bodnar L.M. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy // J. Nutr. – 2017. – 139. – P. 1157–61.
6. Cannell J. Use of vitamin D in clinical practice // Alternative medicine review – 2016. – Vol. 13, 1 – P. 6–20.
7. Merewood A. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2018. – 94. – P. 940–945.

Статья поступила в редакцию 20.05.2019

Особливості перебігу вагітності у жінок із варикозним розширенням вен статевих органів

Л.В. Манжула

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

Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу вагітності у жінок із варикозним розширенням вен статевих органів.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети було проведено оцінювання клінічного перебігу гестації у 200 жінок із клініко-лабораторними ознаками варикозної хвороби нижніх кінцівок та зовнішніх статевих органів (1-а група – основна) і 50 жінок аналогічного віку та паритету без клініко-лабораторних ознак варикозної хвороби (2-а група – контрольна). Основну групу додатково розподілили на підгрупу 1.1 – 42 жінки із варикозною хворобою та варикозним розширенням вен зовнішніх статевих органів та підгрупу 1.2 – 158 жінок із варикозним розширенням вен тільки нижніх кінцівок. У комплексі проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

Результати. Отримані дані свідчать про те, що атипична локалізація варикозно розширених вен спостерігається у 21,0% жінок із варикозною хворобою. Основними ускладненнями вагітності у жінок із варикозним розширенням вен статевих органів є загроза невиношування у I триместрі – 53,3%; плацентарна дисфункція – 33,3% та загроза передчасних пологів – 31,3%. Частота переривання вагітності у I триместрі становила 5 (11,9%) випадків, а передчасних пологів – 3 (7,1%). Вагітні з варикозним розширенням вен піхви, зовнішніх статевих органів у більшості випадків (39 з 42 – 92,9%) розроджені шляхом кесарева розтину.

Заключення. Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення тактики ведення вагітності та пологів у жінок із варикозним розширенням вен статевих органів.

Ключові слова: вагітність, ускладнення, варикозне розширення вен статевих органів.

Дослідження останніх років встановили, що частим проявом варикозної хвороби (ВХ) у вагітних є варикоз вен малого таза, що визначається у вигляді випадкових знахідок під час кесарева розтину, а також варикозне розширення вен нижніх кінцівок і зовнішніх статевих органів [1, 4, 6].

Низка авторів [2, 5, 7] свідчать про високу частоту виявлення у породіль екстазі венозних судин малого таза, що, на їхню думку, пояснює збільшення запальних ускладнень після пологів у жінок, які страждають на судинну недостатність вен нижніх кінцівок. Наявність варикозно розширених судин системи внутрішньої клубової вени може спричинювати кровотечі у третій період пологів, бути причиною тромбоемболічних ускладнень, гнійно-септичних процесів у післяпологовий період, хронічних запальних процесів матки і придатків, вторинної безплідності [3, 8].

До особливої групи ризику входять жінки із варикозним розширенням вен статевих органів (ВРВСО), частота якого постійно підвищується [2, 5]. Разом з тим у сучасній літературі мало висвітлені питання перебігу вагітності та пологів саме

у жінок із ВРВСО, що свідчить про актуальність обраного наукового завдання.

Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу вагітності у жінок із ВРВСО.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено оцінювання клінічного перебігу гестації у 200 жінок із клініко-лабораторними ознаками ВХ нижніх кінцівок та зовнішніх статевих органів (1-а група – основна) і 50 жінок аналогічного віку та паритету без клініко-лабораторних ознак ВХ (2-а група – контрольна).

Основну групу було додатково розподілено на підгрупу 1.1 – 42 жінки із ВХ та варикозним розширенням вен зовнішніх статевих органів (ВРВЗСО) та відповідно на підгрупу 1.2 – 158 жінок із варикозним розширенням вен тільки нижніх кінцівок (ВРВНК).

У комплексі проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою вивчення гестації спостерігали 200 жінок із ВХ (1-а група) і 50 здорових жінок без ВХ (2-а група). У всіх вагітних 1-ї групи було виражено ВРВНК. Було спеціально відібрано вагітних лише з варикозним розширенням вен без іншої акушерської або суб- та декомпенсованої коморбідної патології для того, щоб отримати чіткіше уявлення про можливий зв'язок з цією патологією виявлених ускладнень гестації. В основному (96,0%) варикозне розширення вен спостерігалось на обох нижніх кінцівках. У 42 (21,0%), крім того, було розширення вен зовнішніх і внутрішніх статевих органів. У всіх випадках ВХ була діагностована до настання даної вагітності.

Отримані результати свідчать, що основними клінічними ознаками ВХ у жінок до вагітності були набряки (60,0%) та збільшення об'єму вен (40,0%). Рідше спостерігалися судомні (28,0%) та парестезії (26,0%) нижніх кінцівок. Дуже показовим є той факт, що у 56,0% випадків виявляли поєднання 2 та більше клінічних ознак.

Вагітність в обох групах перебігає на тлі різних ускладнень, при цьому їх частота суттєво відрізняється. Так, у 1-й групі різні ускладнення діагностували у 88,0% жінок, а у 2-ї групи – лише у 18,0%. У структурі цих ускладнень у жінок із ВХ частіше фіксували ранній токсикоз (23,0%), плацентарну дисфункцію (22,0%) та різні форми прееклампсії (18,0%). Дуже показовим є наявність тромбофлебіту нижніх кінцівок у 8 (4,0%) жінок протягом цієї вагітності, що було показанням до залучення судинного хірурга та інтенсивної медикаментозної корекції. Порівняно з цим у жінок 2-ї групи основним ускладненням був ранній токсикоз (8,0%).

Ураховуючи той факт, що у 42 жінок 1-ї групи (21,0%) констатували додаткове ВРВСО (підгрупа 1.1), ми вважали за доцільне оцінити саме у цих жінок перебіг вагітності.

А К У Ш Е Р С Т В О

Ускладнення під час вагітності у жінок із ВРВСО, n=42

Ускладнення вагітності	%
Ранній токсикоз	74,2
Загроза невиношування у I триместрі	53,3
Загроза передчасних пологів	31,3
Загострення хронічної вірусної інфекції	4,8
Анемії	24,0
Плацентарна дисфункція	33,3
Преeklampсія	12,0
Гестаційний пієлонефрит	12,0
Переношування	7,2
Гострий тромбоемболіт	12,0

Вік обстежених пацієнток коливався у межах від 21 до 45 років і у середньому становив у жінок, які народжували уперше, $27,5 \pm 1,4$ року і у жінок, які народжували повторно, $34,6 \pm 0,9$ року. Розвиток ВРВСО в обстежуваних жінок найчастіше починався у 21–30 років, в основному у віці понад 25 років (55,2%). Установлено, що ВРВСО частіше діагностують у жінок, робота яких пов'язана з тривалим денним ортостазом.

Було з'ясовано, що анамнез обстежуваних жінок обтяжений різними екстрагенітальними і гінекологічними захворюваннями.

У результаті проведених досліджень виявлено, що екстрагенітальною патологією, яку найчастіше фіксують, були геморої та надмірна маса тіла. Геморої спостерігався у 24,2% жінок, а надмірна маса тіла – у 19,2%.

Постійний біль у нижніх відділах живота до і під час вагітності спостерігався у 85,0% випадків, біль під час статевого акту (диспареунія) – у 63,3% жінок. Слід зазначити, що всі ці ознаки є клінічними проявами синдрому переповнення кров'ю тазових органів (pelvic congestion syndrome). Багато дослідників [3, 5, 7, 8] вважають основною причиною синдрому клапанну недостатність яєчникових вен з рефлюксом крові, яка зумовлює порушення функції матки і її придатків. Чинниками можуть бути: ретрофлексія матки, яка призводить до перегину широкої зв'язки матки, що утруднює відтік венозної крові, а також різні гінекологічні захворювання. За нашими даними, ретрофлексію матки до вагітності виявляли у 67,4% жінок.

Гінекологічний анамнез обстежених був обтяжений запальними захворюваннями придатків матки у 19,2% випадків, штучними та мимовільними абортами – у 43,7% жінок.

У всіх випадках ВРВСО виникло під час вагітності. За нашими даними, його виявили у I триместрі у 12,0% випадків. Це підтверджує зв'язок даної патології зі зміною гормонального фону. Річ у тому, що вагітна матка у ці терміни ще не досягає розмірів, здатних спричинити компресію позаочеревних вен. У II триместрі ВРВСО виявляли у 88,0% вагітних. Частіше ознаки захворювання спостерігалися у другій половині вагітності – з 25–26 тиж, коли венозний тиск в органах малого таза і нижніх кінцівках починає помітно зростати через компресію позаочеревних вен вагітною маткою.

Клінічна картина захворювання досить характерна і виявлялася такою, що прогресує у міру збільшення терміну вагітності варикозним розширенням вен промежини.

Вагітні з ВРВСО відчували розпираючий біль у промежині, у малому тазі, свербіж, постійне відчуття дискомфорту, тяжкість і локальні набряки. У 63,3% жінок спостерігався біль під час статевого акту (диспареунія), що призводить до вагінізму і боязні статевих стосунків. Оцінювали стан за суб'єктивними відчуттями пацієнтки. З

цією метою використовували спеціальний опитувальник, розроблений на підставі клінічних симптомів хронічної венозної недостатності.

За нашими даними, на початку вагітності більшість ознак хронічної венозної недостатності були виражені мало, за винятком 3 (7,2%) жінок, які відзначали значні набряки. Практично не фіксували таких ознак, як хворобливість за ходом вени, відчуття тяжкості і свербіж.

Подальший прогрес вагітності супроводжується наростанням тяжкості симптоматики венозної недостатності. У III триместрі 38,4% вагітних відзначають виражені набряки, 31,2% відзначають виражений біль за ходом судин, 48,0% – відчуття тяжкості у промежині, у 19,2% жінок – свербіж.

Окрім збільшення розмірів варикозного вузла до III триместра, відзначали його ущільнення. У деяких випадках на статевих губах визначалися конгломерати варикозних вузлів. У післяпологовий період до кінця першого тижня варикозний вузол зменшувався майже на 1,0–1,5 см. При цьому спостерігалось розм'якшення вузлів і зменшення периваскулярної набряклості.

Ускладнення перебігу вагітності обстежуваних пацієнток представлені у таблиці.

Окрім наведених у таблиці патологій, у 5 (12,0%) пацієнток вагітність ускладнилася тромбоемболітом вен нижніх кінцівок.

Частота переривання вагітності у I триместрі становила 5 (11,9%) випадків, а передчасних пологів – 3 (7,1%).

Під час ультразвукового дослідження у 24,0% жінок виявили маловоддя, яке майже у всіх випадках супроводжувалося кальцинозом плаценти (21,6%) у терміні гестації 36–40 тиж. У зв'язку з цим була проведена профілактика дистресу плода препаратами, що поліпшують матково-плацентарний кровообіг.

Усі вагітні з ВРВСО проконсультовані судинним хірургом, який у більшості випадків (39 з 42 – 92,9%) рекомендував жінкам розродження шляхом кесарева розтину.

ВИСНОВКИ

Отримані дані свідчать про те, що атипова локалізація варикозно розширених вен спостерігається у 21,0% жінок із варикозною хворобою. Основними ускладненнями вагітності у жінок із ВРВСО є: загроза невиношування у I триместрі – 53,3%; плацентарна дисфункція – 33,3% та загроза передчасних пологів – 31,3%. Частота переривання вагітності у I триместрі становила 5 (11,9%) випадків, а передчасних пологів – 3 (7,1%). Вагітні з варикозним розширенням вен піхви, зовнішніх статевих органів мають бути, переважно, розроджені шляхом кесарева розтину.

Отримані дані необхідно ураховувати під час розроблення тактики ведення вагітності та пологів у жінок із ВРВСО.

Особенности течения беременности у женщин с варикозным расширением вен половых органов Л.В. Манжула

Цель исследования: изучение особенностей течения беременности у женщин с варикозным расширением вен половых органов.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели была проведена оценка клинического течения гестации у 200 женщин с клинико-лабораторными признаками варикозной болезни нижних конечностей и половых органов (1-я группа – основная) и 50 женщин аналогичного возраста и паритета без клинико-лабораторных признаков варикозной болезни (2-я группа – контрольная). Основную группу дополнительно разделили на подгруппу 1.1 – 42 женщины с варикозной болезнью и варикозным расширением вен половых органов и подгруппу 1.2 – 158 женщин с варикозным расширением вен только нижних конечностей. В комплекс проведенных исследований были включены клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы.

Результаты. Полученные данные свидетельствуют о том, что атипичная локализация варикозно расширенных вен половых органов наблюдается у 21,0% женщин с варикозной болезнью. Основными осложнениями беременности у женщин с варикозным расширением вен половых органов являются: угроза невынашивания в I триместре – 53,3%, плацентарная дисфункция – 33,3% и угроза преждевременных родов – 31,3%. Частота прерывания беременности в I триместре составила 5 (11,9%) случаев, а преждевременных родов – 3 (7,1%). Беременные с варикозным расширением вен половых органов в большинстве случаев (39 из 42 – 92,9%) были родоразрешены путем кесарева сечения.

Заключение. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке тактики ведения беременности и родов у женщин с варикозным расширением вен половых органов.

Ключевые слова: беременность, осложнения, варикозное расширение вен половых органов.

Features of course of pregnancy at women with varicose phlebectasia of genitals L.V. Manzhula

The objective: to study features of course of pregnancy at women with varicose phlebectasia of genitals.

Materials and methods. For the solution of a goal was the assessment of a clinical current of a gestation at 200 women with clinical-laboratory signs of varicose illness of the bottom extremities and genitals (the main 1 group) and 50 women of similar age and parity without clinical-laboratory signs of varicose illness (group 2 control) is carried out. In the main group we in addition allocated a subgroup of 1.1 – 42 women with varicose illness and varicose phlebectasia of genitals, respectively the subgroup 1.2 was made by 158 women with a varicose phlebectasia of only the bottom extremities. The complex of the conducted researches included clinical, laboratory, tool and statistical methods.

Results. The obtained data testify that atypical localization varicose expanded veins of genitals is observed at 21,0% of women with varicose illness. The main complications of pregnancy at women with a varicose phlebectasia of genitals are not incubation threat in I a trimester – 53,3%; placental dysfunction – 33,3% and threat of premature births – 31,3%. Abortion frequency in I a trimester made 5 cases (11,9%), and premature births – respectively 3 (7,1%). Pregnant women with varicose phlebectasia of genitals in most cases (39 из 42 – 92,9%) were delivery by way of operation of Cesarean section.

Conclusion. The obtained data needs to be considered when developing tactics of pregnancy and labors at women with a varicose phlebectasia of genitals.

Key words: pregnancy, complications, varicose phlebectasia of genitals.

Сведения об авторе

Манжула Людмила Васильевна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бенюк В.О. Маркери дисфункції ендотелію у вагітних з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок / В.О. Бенюк, С.Д. Коваль, В.В. Курочка, Т.В. Ковалюк // Здоровье женщины. – 2017. – № 4 (120). – С. 75–78.
2. Бенюк В.О. Корекція гемодинамічних порушень у вагітних із варикозною хворобою / В.О. Бенюк, В.І. Медведь, І.А. Усевич, С.Д. Коваль, О.С. Коржелецький // Здоровье женщины. – 2017. – № 2 (118). – С. 69–74.
3. Бенюк В.О. Профілактика ускладнень у породіль з хронічною венозною недостатністю / В.О. Бенюк, В.В. Курочка, С.Д. Коваль // Зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього». – Дніпропетровськ, 2014. – С. 31–34.
4. Вдовиченко Ю.П. Вплив варикозної хвороби вен нижніх кінцівок у вагітних на виникнення перинатальних та акушерських ускладнень / Ю.П. Вдовиченко, О.М. Ішак, А.Ю. Франчук // Здоровье женщины. – 2014. – № 1 (87). – С. 92–95.
5. Вдовиченко Ю.П. Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок та дисплазія

- сполучної тканини як фактор виникнення перинатальних та акушерських ускладнень / Ю.П. Вдовиченко, А.В. Бойчук, А.Ю. Франчук, О.М. Ішак // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II, № 4 (6). – С. 91–94.
6. Моцок Ю.Б. Особливості формування та функціонування фетоплацентарного комплексу у вагітних жінок за наявності варикозної хвороби вен нижніх кінцівок / Ю.Б. Моцок, Н.І. Генник // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2017. – № 1. – С. 111–114.

7. Моцок Ю.Б. Оцінка функціонування ФПК та системи гемостазу у вагітних з варикозною хворобою нижніх кінцівок після попередньої переграйдарної підготовки / Ю.Б. Моцок // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2017. – № 1. – Ч. 2 (Т. 21). – С. 267–269.
8. Можейко Л.Ф. Особенности течения беременности и родов у пациенток с хронической венозной недостаточностью / Л.Ф. Можейко, Е.В. Тихонович, С.И. Перепелица // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – № 4 (46). – С. 519–525.

Статья поступила в редакцию 21.05.2019

Порівняльний аналіз перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених при двійнях з монохоріальним типом плацентациї

А.В. Ткаченко

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

Мета дослідження: аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених при двійнях з монохоріальним типом плацентациї.

Матеріали та методи. Проведений порівняльний аналіз перебігу вагітності, пологів і перинатальних наслідків у 110 пацієнток з монохоріальною (МХ) двійнею. До І групи увійшли 92 пацієнтки, у яких протягом вагітності не спостерігалось специфічних для багатоплідної вагітності акушерських ускладнень: до ІІ групи увійшли 18 вагітних зі специфічними ускладненнями при багатоплідній вагітності. Крім загальноприйнятих, були використані такі методи дослідження, як ультразвукова фетометрія, плацентографія, доплерометрія, кардіотокографія.

Результати. Вагітність при двійнях з МХ-типом плацентациї є фактором високого ризику розвитку ускладнень вагітності, а специфічні ускладнення за даного типу плацентациї є вкрай несприятливими щодо перинатальних наслідків. Навіть під час проведення патогенетичного лікування відзначається високий ризик втрати вагітності, передчасних пологів, розвитку патології у новонароджених.

Аналіз перинатальних наслідків продемонстрував, що за відсутності специфічних ускладнень при МХ-типі плацентациї у 49,0% випадків вагітність завершилася народженням нормотрофних дітей, що не перевищує відсотка пацієнток, діти яких народилися з гіпотрофією різного ступеня тяжкості – 51,0% відповідно.

В обох підгрупах спостереження перебіг вагітності характеризувався високою частотою розвитку загрози її переривання (61,4% і 67,1% відповідно), прееклампсією різного ступеня – 33,3% і 44,6%, гестаційною анемією, що спостерігалась у 43,4% і 39,8%, передчасними пологами, що відбулись у 66,7% і 46,8% відповідно. Це виправдало високу частоту оперативного розродження – 44,4% і 52,1% відповідно, при цьому кількість випадків планового абдомінального розродження у Іб підгрупі в 3,3 рази перевищувала цей показник у Іа підгрупі.

Перинатальні втрати у пацієнток з МХ двійнями у підгрупах становили 4,4% і 5,3% відповідно.

Заключення. Перебіг вагітності та пологів при монохоріальних двійнях із специфічними ускладненнями вирізняється вищим ризиком для плода та новонародженого, про що свідчать високі показники перинатальної смертності та захворюваності у цій групі новонароджених. Це, у свою чергу, вимагає подальшого пошуку ефективних методів профілактики та лікування даних ускладнень. А отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів при багатоплідній вагітності.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, монохоріальна двійня, пологи, перинатальні наслідки.

Найважливішим завданням сучасного акушерства є зниження та профілактика перинатальної захворюваності і смертності, що притаманні більшості країн Європейського регіону та Україні зокрема [1]. Багатоплідну вагітність (БВ) вважають фактором високого ризику щодо виникнення перинатальної та материнської патології порівняно з вагітністю та пологами одним плодом [2].

В останні десятиріччя проблема багатоплідності набула особливої актуальності. У першу чергу це пов'язано з неухильним зростанням частоти БВ в усьому світі, що зумовлено:

- широким впровадженням у клінічну практику допоміжних репродуктивних технологій,
- соціально-демографічними змінами у нашій популяції, пов'язаними з міграцією та відтермінуванням вагітності на більш пізній вік матері,
- збільшенням арсеналу фармакотерапевтичних засобів, що застосовуються з метою лікування безплідності,
- впливом факторів ятрогенного та антропогенного походження тощо [3–5].

Про збільшення кількості ускладнень порівняно з одноплідною вагітністю свідчать зокрема підвищення при БВ неонатальної (у 6 разів) і перинатальної (у 10 разів) смертності, високий рівень анте- й інтранатальних ускладнень, частоти внутрішньо-утробної загибелі плода/плодів і розвитку церебрального паралічу (у 4 рази) у дітей із двійні навіть за неускладненого перебігу пологів. Ці та інші несприятливі наслідки для матері та плодів при БВ зумовлюють підвищений науковий інтерес та подальші пошуки шляхів розв'язання цих проблем [6].

Загальновідомо, що одним з найважливіших факторів, що визначає та зумовлює виникнення низки специфічних ускладнень та несприятливих перинатальних наслідків при БВ, є в першу чергу не зиготність, а хоріальність двійні [7]. Перинатальна захворюваність і смертність при двійнях залежать від хоріальності: рівень перинатальної смертності, пов'язаний з глибокою недоношеністю плодів, при монохоріальних (МХ) двійнях у 2,5 рази вищий, ніж при дихоріальних (ДХ), – 5% і 2% відповідно. Частота передчасних пологів у термінах до 32 тиж при МХ двійнях у 2 рази вища за їхню частоту при ДХ двійнях, а кількість пізніх мимовільних абортів при МХ двійнях у 5 разів більша, ніж при ДХ, – 10,0% та 2,0% відповідно [8,9,10].

Монохоріальний (МХ) тип плацентациї при БВ є найбільш несприятливим щодо перинатальних наслідків. При МХ-типі плацентациї можливий розвиток специфічних ускладнень з боку плодів, пов'язаний з наявністю спільного кола внутрішньоплацентарної циркуляції крові, зокрема синдрому близнюкового перетікання (СБП, FTTS), який виявляють у 5,0–25,0% випадків [11,12]. Перинатальна смертність при FTTS дуже висока і становить 60,0–100,0%. Причиною виникнення трансфузійного синдрому – наявності артеріовенозних анастомозів, які з'єднують системи плацентарної гемоциркуляції обох плодів і, як вважається, виникають унаслідок патології розвитку плаценти плода-донора. У результаті цього підвищується периферійна резистентність плацентарного кровообігу, що призводить до шунтування крові до плода-реципієнта [13]. Розвиток СБП пов'язаний з наявністю судинних анастомозів у МХ плаценті, що призводить (у близько 25%) до неадекватного перерозподілення метаболічних можливостей плаценти між плодами внаслідок дисбалансу міжплодового кровообігу та прогресуючого патологічного скидання крові від одного плода до іншого. У результаті один плід стає донором, а інший – реципієнтом [14].

Майже всі МХ плаценти містять судинні анастомози, які приєднані до двох пуповин всередині і на поверхні плаценти. Вони об'єднують фетальний кровообіг. У 80% випадків це дво-спрямовані судинні анастомози, які рідко призводять до дисбалансу гемодинаміки між плодами, проте утворюють прямий судинний зв'язок між близнюками з підвищеним ризиком загибелі плода. Механізм розвитку СФФТ полягає у підвищенні артеріального тиску у плода-донора у результаті нерівномірного розподілення спільної плаценти між близнюками і плацентарній недостатності, яка виникає у плода, що дістав меншу її частину. Це може призвести до гемодинамічного дисбалансу всередині системи кровообігу близнюків, безпосередньо негативно впливає на функції серця плода і фетоплацентарну перфузію, а також чинить негативний вплив на функцію нирок плода шляхом дискордантної активації ренін-ангіотензинової осі.

Плацентарні анастомози, що об'єднують системи кровообігу двох плодів, є патогенетичною основою розвитку й інших специфічних ускладнень, характерних тільки для МХ-типу плацентації, а саме: синдрому зворотної артеріальної перфузії (СЗАП, TRAP) та анемії-поліцитемії плодів (АПП, TAPS). Крім того, для монохоріальних близнюків важливими є наслідки смерті одного з плодів і ведення вагітностей з дискордантними аномаліями розвитку плода (тобто структурними та хромосомними аномаліями). Внутрішньоутробна загибель одного з плодів має глобальні наслідки для іншого близнюка.

Мета дослідження: аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених при двійнях з МХ-типом плацентації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведений порівняльний аналіз перебігу вагітності, пологів і перинатальних наслідків у 110 пацієнток з МХ двійнею. Усі вагітні були розподілені на дві групи: до I групи увійшли 92 пацієнтки, у яких протягом вагітності не спостерігалось специфічних для багатоплідності акушерських ускладнень, у II групу увійшли 18 вагітних зі специфічними ускладненнями БВ (СБП різного ступеня тяжкості у 13 вагітних, СЗАП – у 5).

Як відомо, найбільш значний внесок у структуру несприятливих перинатальних наслідків при МХ-типі плацентації двієнь вносять саме ці специфічні ускладнення.

Крім загальноклінічних методів дослідження, усім вагітним проводили ультразвуковий моніторинг згідно з розробленим нами алгоритмом та діючими нормативними документами [3, 9, 11], що дозволило вчасно прогнозувати та виявити ускладнення при МХ двійнях. Ультразвукову діагностику під час вагітності проводили на апаратах Medison «Accuvix XQ» і Phillips «HDI 4000/5000» з доплерівською приставкою (PW, PD, Color Doppler).

Під час ехографії проводили:

- дослідження наявності міжплодової перетинки, її товщини та особливостей відходження від плацентарної площадки для уточнення типу плацентації (з метою диференціальної діагностики зі злитим розташуванням плацент при ДХ двійнях зокрема),
- фето-біометрію плодів у динаміці з ретельним дослідженням внутрішніх органів, головного мозку, серцево-судинної систем тощо,
- оцінювання їхньої конкордантності (при різниці між передбачуваними масами плодів понад 20% діагностували дискордантний розвиток плодів),
- плацентографію,
- визначення кількості навколоплідної рідини (АІ або МВК),
- трансвагінальне вимірювання довжини шийки матки (діаметр внутрішнього вічка, довжина каналу шийки матки, кут відхилення шийки матки та істміко-цервікальний коефіцієнт – ІЦК),
- доплерометрію кровотоку у системі мати-плацента-плоти (кутнезалежні індекси в артерії пуповини, мак-

симальна систолічна швидкість кровотоку у середньо-мозковій артерії та ін.).

Під час фетометрії визначали біпаріетальний розмір (БПР), окружність і середній діаметр головки (ОГ/СДГ), окружність і середній діаметр живота (ОЖ/СДЖ), довжину стегна, голімки і плечових кісток (ДС/ДГ/ДП) і розраховували передбачувану масу плодів за формулою Shepard (ПМП).

При ультразвуковій плацентометрії визначали товщину, локалізацію, структурні особливості і ступінь зрілості плаценти та її відповідність гестаційному терміну, а також оцінювали особливості відходження пуповин (центральне, парацентральне, крайове, оболонкове). УЗ діагностика МХ двійні ґрунтувалась на наявності спільної плацентарної площадки, однакової статі плодів, «λ-подібної» форми міжплодової перетинки у місці її відходження від плаценти та її товщини понад 2 мм, у низці спостережень – відмінностей у дозріванні ділянок плаценти та катamnестичних даних (ембріотрансфер 1 плідного яйця).

З метою оцінювання функціонального стану плодів вивчали плодову та плодово-плацентарну гемодинаміку, а також варіабельність серцевого ритму плодів за допомогою доплерометрії і непрямой кардіотокографії. Допплерометрію проводили в артеріях і вені пуповини, середній мозковій артерії плодів, венозній протоці плодів (за показаннями).

Для виявлення особливостей дозрівання плаценти, зокрема відповідальних за забезпечення метаболічних потреб різних плодів, проводили плацентографію за методом Р. Grannum і співавторів (2009) на протилежних її ділянках [10].

Остаточну верифікацію діагнозу МХ двійні здійснювали після пологів під час візуального огляду посліду, а у низці спостережень – під час її морфогістологічного дослідження.

У роботі використано клініко-статистичні та математичні методи дослідження.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили з використанням загальноприйнятих методів параметричної статистики. Отримані дані піддавали комп'ютерному обробленню за допомогою програмних продуктів Microsoft Excel (Microsoft Office 2013). Обчислювали середню арифметичну, помилку середньої арифметичної, вибіркоче стандартне відхилення. Для обчислення достовірності відмінностей між параметрами випадкових величин був використаний критерій Стьюдента. Результат вважали достовірним при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз перинатальних наслідків у пацієнток I групи засвідчив, що у 45 (49,0%) з них вагітність завершилася народженням нормотрофних дітей (Ia підгрупа), у 47 (51,0%) пацієнток народилися діти з гіпотрофією різного ступеня тяжкості (Iб підгрупа).

В обох підгрупах спостереження найбільш частим ускладненням гестаційного періоду була загроза переривання вагітності (61,4% і 67,1% відповідно). Прееклампсія різного ступеня ускладнювала перебіг вагітності у 33,3% і 44,6% пацієнток Ia і Iб підгруп відповідно. Частота розвитку прееклампсії середнього та тяжкого ступенів у підгрупі пацієнток, що народили гіпотрофічних дітей (Iб підгрупа) в 1,6 разу перевищувала цей показник у пацієнток Ia підгрупи.

Одним з провідних ускладнень вагітності у пацієнток з МХ двійнями була також гестаційна анемія, що спостерігалась у 43,4% і 39,8% пацієнток Ia і Iб підгруп відповідно. Маніфестація цього ускладнення в обох підгрупах спостереження частіше відзначали з другою половини вагітності.

Передбачувано частим ускладненням серед пацієнток обох підгруп (Ia і Iб) були передчасні пологи, що відбулись у 66,7% вагітних з Ia підгрупи, при цьому у терміні до 32 тиж – у 9 (20,0%) з 45 жінок. Частота передчасних пологів у пацієнток Iб підгрупи була дещо меншою – 46,8%, з них тільки у 1 (2%) пацієнтки пологи відбулися у терміні до 32 тиж вагітності.

Середній термін розродження становив $33,7 \pm 2,1$ і $35,8 \pm 1,7$ тиж вагітності у Іа і Іб підгрупах відповідно. Частота кесарева розтину у пацієнок досліджуваних підгруп становила 44,4% і 52,1% відповідно, при цьому кількість випадків планового абдомінального розродження у Іб підгрупі у 3,3 рази перевищувала цей показник у Іа підгрупі.

Перинатальні втрати у пацієнок з МХ двійнями у Іа підгрупі становили 4,4% (4 випадки), а у Іб підгрупі – 5,3% (5 випадків). Однак структура перинатальної смертності істотно відрізнялась у цих двох підгрупах. Якщо постнатальна загибель трьох новонароджених з Іб підгрупи була пов'язана з вадами розвитку, не сумісними з життям, то постнатальна загибель двох близнюків з Іа підгрупи була пов'язана з глибокою недоношеністю (26 тиж гестації) і вираженою дихальною недостатністю на тлі тяжкої прееклампсії у матері. У двох випадках у Іа підгрупі загибель дітей у ранній неонатальний період стала наслідком реалізації внутрішньоутробного інфікування. В одному випадку у Іб підгрупі діагностували внутрішньоутробну загибель обох плодів у терміні вагітності 31–32 тиж.

У пацієнок Іа підгрупи у стані асфіксії народилося 13,6% дітей. Випадків асфіксії у близнюків, що народилися другими, було у 2 рази більше, ніж у тих, хто народився першим. У пацієнок Іб підгрупи у стані асфіксії народилося 9,6% дітей. Середня маса тіла нормотрофних новонароджених з МХ двієнь була меншою, ніж у дітей, яких народили жінки з одноплідною вагітністю, незалежно від гестаційного віку при народженні.

Різниця масо-ростових показників стає статистично значущою у дітей, народжених після 37-го тижня вагітності ($p < 0,05$). Темпи росту плодів у 45 пацієнок Іа підгрупи практично не відрізнялися до 20 тиж вагітності від таких при одноплідній вагітності і з біхоральною (БХ) двійнею.

З другої половини вагітності відзначено уповільнення темпів росту основних показників фетометрії (ОГ, ОЖ, ДС) порівняно як з одноплідною вагітністю, так і БХ двійнями. За нашими даними, з 27-го тижня гестації до моменту розродження у плодів з МХ двійні відзначали синдром затримки росту плода (СЗРП), можливою причиною розвитку якого стало аномальне прикріплення пуповини. У даному дослідженні частота крайового і оболонкового прикріплення пуповини у пацієнок з СЗРП становила у Іа підгрупі 17,0% і в Іб підгрупі – 23,4%.

При макроскопічному дослідженні 38 з 47 плацент породілей з СЗРП були виявлені ділянки кальцифікації, жирового переродження плацентарної тканини, у 6 спостереженнях

привертала увагу різна товщина і структурність плаценти. Проведені гістологічні дослідження 6 плацент породілей, чії діти народилися з ознаками гіпотрофії 3-го ступеня, продемонстрували, що в усіх мікропрепаратах чітко візуалізувалися ділянки склерозу ворсинчастого дерева і спостерігалися виражені інволютивно-дистрофічні зміни.

У вагітних ІІ групи під час УЗД у І триместрі виявлено збільшення комірної простору, що є предиктором розвитку СФФГ. Аномальний кровотік у венозній протоці у плода-реципієнта був виявлений у трьох спостереженнях, що є прогностичним критерієм розвитку СФФГ.

УЗД специфічних ускладнень МХ двійні виявило наявність багатоводдя в амніотичній порожнині плода-реципієнта і маловоддя у плода-донора, тобто ознаки, які є патогномічними для СФФП.

Критичний стан матково-плодово-плацентарного кровотоку було виявлено в 11 спостереженнях у вагітних ІІ групи.

Отже, МХ двійня є фактором високого ризику розвитку ускладнень вагітності, а специфічні ускладнення при даному типі плацентации є вкрай несприятливими щодо перинатальних наслідків. Навіть під час проведення патогенетичного лікування відзначається високий ризик втрати вагітності, передчасних пологів, розвитку патології у новонароджених.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг вагітності при монохоріальній (МХ) двійні характеризується високою частотою розвитку СЗРП, прееклампсією, перериванням вагітності і передчасними пологами, навіть за відсутності специфічних ускладнень при МХ-типі плацентации, що виправдовує високі показники оперативного розродження (до 52,1%).

2. СЗРП при МХ двійні формується до 28–32 тиж гестації. У 20,6% вагітних розвивається затримка росту обох плодів, у 30,4% – одного.

3. Для ранньої діагностики відхилень у рості плодів у пацієнок з МХ двійнями необхідне проведення ретельної ультразвукової фетометрії, починаючи з другої половини вагітності. Діагноз СЗРП необхідно встановлювати відповідно до гестаційних нормативів фетометрії, що розроблені для вагітних з МХ-типом плацентации.

4. Виявлення специфічних ускладнень МХ-типу плацентации (СФФГ і СЗАП) вимагає своєчасної внутрішньоутробної корекції цих ускладнень.

49,0% випадків вагітності завершились рождением нормотрофных детей, что не превышает процента пациенток, дети которых родились с гипотрофией разной степени тяжести, – 51,0% соответственно.

В обеих подгруппах течение беременности характеризовалось: высокой частотой развития угрозы ее прерывания (61,4% и 67,1% соответственно), преэклампсией разной степени – 33,3% и 44,6%, гестационной анемией, наблюдавшейся у 43,4% и 39,8%, преждевременными родами, произошедшими у 66,7% и 46,8% соответственно. Это оправдало высокую частоту оперативного родоразрешения – 44,4% и 52,1% соответственно, при этом количество случаев планового абдоминального родоразрешения в Іб подгруппе в 3,3 раза превышало этот показатель в Іа подгруппе. Перинатальные потери у пациенток с МХ двійнями в подгруппах составили 4,4% и 5,3% соответственно.

Заключення. Течение беременности и родов при монохоріальних двійнях со специфическими осложнениями отличается более высоким риском для плода и новорожденного, о чем свидетельствуют высокие показатели перинатальной смертности и заболеваемости в этой группе новорожденных. Это, в свою очередь, требует дальнейшего поиска эффективных методов профилактики и лечения данных осложнений. А полученные результаты необходимо учитывать во время разработки алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий при многоплодной беременности.

Ключевые слова: многоплодная беременность, монохоріальная двійня, роды, перинатальные исходы.

Сравнительный анализ течения беременности, родов и состояния новорожденных при двойнях с монохоріальным типом плацентации

А.В. Ткаченко

Цель исследования: анализ особенностей течения беременности, родов и состояния новорожденных при двойнях с монохоріальным типом плацентации.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ течения беременности, родов и перинатальных последствий у 110 пациенток с монохоріальной (МХ) двійней. В І группу вошли 92 пациентки, у которых на протяжении беременности не наблюдалось специфических для многоплодной беременности акушерских осложнений; во ІІ группу вошли 18 беременных со специфическими осложнениями при многоплодной беременности. Кроме общепринятых, были использованы такие методы исследования, как ультразвуковая фетометрия, плацентография, доплерометрия, кардиотокография.

Результаты. Двійня с МХ-типом плацентации является фактором высокого риска развития осложнений беременности, а специфические осложнения при данном типе плацентации – крайне неблагоприятны в отношении перинатальных исходов. Даже во время проведения патогенетического лечения отмечается высокий риск потери беременности, преждевременных родов, развития патологии у новорожденных. Анализ перинатальных исходов продемонстрировал, что при отсутствии специфических осложнений при МХ-типе плацентации в

Comparative analysis of the pregnancy, labour and condition of newborn twins with monochorionic type of placentation

A.V. Tkachenko

The objective: to analyze the peculiarities of pregnancy, labour and condition of newborn twins with monochorionic type of placentation.

Materials and methods. A comparative analysis of pregnancy, labour and perinatal consequences in 110 cases in monochorionic twins pregnancies (MT) was conducted. The I group consisted of 92 patients who did have obstetric complications specific for multiple pregnancy during pregnancy; in group II 18 pregnant women with specific complications during multiple pregnancy were included. Additionally, ultrasound fetometry, placentalography, dopplerometry, cardiotocography were used.

Results. Pregnancy with monochorionic twins is a risk factor for the development of pregnancy complications, and specific complications due to this type of placentation are extremely unfavorable in relation to perinatal outcomes. Even with pathogenetic treatment, there is a high risk of pregnancy loss, premature birth, and the development of pathology in newborns.

Analysis of perinatal outcomes showed that in the absence of specific complications of MC type of placentation in 49.0% cases normotrophic children were born, according exceeds the percentage of patients whose children were born with hypotrophy varying severity - 51.0% respectively. In both subgroups pregnancies were characterized by high risk of abortion (61.4% and 67.1% respectively), preeclampsia various severity in 33.3% and 44.6%, gestational anemia in 43.4%, and 39.8%, premature birth, which occurred in 66.7% and 46.8% respectively. This explains the high incidence of operative delivery 44.4% and 52.1% respectively, while the incidence of planned abdominal delivery in subgroup 1b was 3.3 times higher than in subgroup 1a. Perinatal loss in patients with MC twins in subgroups were 4.4% and 5.3% respectively.

Conclusion. Pregnancy and delivery of monochorionic twins with specific complications has a higher risk for fetus and newborn, which lead to higher rates of perinatal mortality and morbidity in this group of infants. So searching for effective methods of prevention and treatment of these complications is required. The results should be considered during making algorithm of diagnostic and preventive measures in multiple pregnancies.

Key words: monochorionic twins, labour, perinatal consequences.

Сведения об авторе

Ткаченко Андрей Владимирович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 721-96-19, (095) 210-41-95. E-mail: perinatolog@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Калашников С.А., Сичинава Л.Г., Савинова А.А. Перинатальные исходы при монохориальной двойне/ С.А. Калашников, Л.Г. Сичинава, А.А. Савинова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – № 6. – С. 41–45.
2. Brackley K.J., Kilby M.D. Twin-twin transfusion syndrome. / K.J. Brackley, M.D. Kilby // Hosp Med. 2015; 60 (6): P. 419-424.
3. Management of monochorionic twin pregnancy/ The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. – 2012;
4. Голяновський В. Ведення монохориальної вагітності двійнею // ЗТЖ. – 2017 р. – № 8 (83).
5. Leduc L, Takser L, Rinfret D. Persistence of adverse obstetric and neonatal outcomes in monochorionic twins after exclusion of disorders unique to monochorionic placentation/ L. Leduc, L. Takser, D. Rinfret // Am J Obstet Gynecol. – 2013. Nov; 193 (5): P. 1670-1675.
6. Жарова А.А., Новикова С.В., Туманова В.А., Климова И.В., Цивцивадзе Е.Б. Оптимизация тактики ведения многоплодной беременности на амбулаторном этапе/ А.А. Жарова, С.В. Новикова, В.А. Туманова, И.В. Климова, Е.Б. Цивцивадзе // Матер. Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты». – М., 2010. – С. 105.
7. Краснопольский В.И. Современные проблемы многоплодной беременности / В.И. Краснопольский, С.В. Новикова, М.В. Капустина, Л.И. Титченко, А.Н. Аксенов, А.А. Жарова // Российский вестник акушера гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 79–81.
8. Baxi L.V. Monoamniotic twins in contemporary practice: a single-center study of perinatal outcomes / L.V. Baxi, C.A. Walsh // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2009. – Vol. 27. – P. 1–5.
9. Management of monochorionic twin pregnancy // Royal College of Obstetricians and Gynaecologist Green4top Guideline. – 2008. – № 51.
10. Новикова С.В., Жарова А.А., Климова И.В., Цивцивадзе Е.Б. Особенности течения и перинатальные исходы у беременных с двойней / С.В. Новикова, А.А. Жарова, И.В. Климова, Е.Б. Цивцивадзе // Мать и дитя в Кузбассе. – Спецвыпуск. – 2010. – № 1. – С. 145–147.
11. Сичинава Л.Г., Калашников С.А., Панина О.Б. и др. Монохориальная двойня: особенности течения беременности и родов, перинатальные исходы. / Л.Г. Сичинава, С.А. Калашников, О.Б. Панина и др. // Акушерство и гинекология. – 2003. – Т. 2. – С. 8–12.
12. Фето-фетальный трансфузийный синдром: етіопатогенез, діагностика, лікування та розродження / С.І. Жук, В.І. Ошовський, І.О. Ошовська, О.В. Мельник // Здоровье женщины. – 2011. – № 3 (59). – С. 193–197.
13. Economic analysis of use of pessary to prevent preterm birth in women with multiple pregnancy (ProTWIN trial) / S.M.S. Liem, G.J. van Vaaren, F.M.C. Delemarre [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 44. – P. 338–345
14. Гусева О.И. Фето-фетальный трансфузионный синдром: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении / О.И. Гусева // Ультразвуковая диагностика в акуш., гинекол. и педиатрии. – 2000. – № 1. – С. 7–17.

Статья поступила в редакцию 28.05.2019

Патоморфологічні особливості послідів у вагітних із затримкою росту плода

В.О. Голяновський, О.О. Дядик

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

Вагітні із затримкою росту плода (ЗРП) мають підвищений ризик несприятливих перинатальних і довготермінових ускладнень порівняно з народженням дітей із нормальною масою тіла. Отже, ЗРП є одним з основних викликів для глобальної системи охорони здоров'я, особливо у бідних країнах і країнах, що розвиваються. Морфофункціональні дослідження послідів допомагають у визначенні причин розвитку ЗРП, а отже – своєчасно профілакувати і розроджувати вагітних із ЗРП.

Мета дослідження: вивчення різних морфометричних і патоморфологічних змін плаценти, включаючи запальні, у випадках ЗРП та встановлення кореляції цих результатів з етіологією і наслідками для плода.

Матеріали та методи. У поточному дослідженні 54 посліди плодів із затримкою росту (основна група) порівнювали з 50 послідами плодів із нормальним розвитком (контрольна група). Критеріями визначення ЗРП були гестаційний вік більше 30 тиж і всі плоди з масою менше 10-го перцентилу для цього терміну вагітності. Матеріал плацент вивчали патоморфологічно разом з лабораторним скринінгом на наявність інфекції та запалення. Аналогічно визначали результати для плодів з нормальним розвитком порівняно з плодами із затримкою росту.

Результати. Дослідження плацент встановило наявність кальцифікації при ЗРП, так само, як і в разі перенесування вагітності. Однак кальцифікація плацент у разі ЗРП була більш вираженою порівняно з плацентами за нормального перебігу вагітності. Крім того, у деяких випадках спостерігалась наявність внутрішньоматкової інфекції та запалення, що також може призвести до несприятливого результату для подальшого прогресування вагітності із ЗРП.

Заключення. Проведене порівняльне макро- і мікроскопічне патоморфологічне дослідження послідів у двох групах продемонструвало достовірно більшу кількість патологічних змін у всіх анатомічних структурах послідів у групі породіль із затримкою росту плода.

Ключові слова: затримка росту плода (ЗРП), маса плода, патоморфологічні зміни плаценти.

Плацента є життєво важливим, необхідним для розвитку плода органом, з особливими характеристиками, такими, як короткий термін життя та постійна зміна розміру і функцій протягом терміну вагітності. Нормальна плацента необхідна для загального росту і нормального стану плода, що в кінцевому підсумку приводить до сприятливого завершення вагітності. Затримка росту плода (ЗРП) спостерігається у 5–10% всіх вагітностей і пов'язана зі значною захворюваністю і смертністю у перинатальний період, що становить серйозну проблему охорони здоров'я матері і дитини в усьому світі, особливо в його менш розвиненій частині [1–3]. Низька маса тіла при народженні дитини (за даними МКБ-10) визначається як маса тіла при народженні 2500 г або менше незалежно від терміну вагітності. Після пологів співвідносять масу при народженні і гестаційний вік та класифікують на три групи: передчасно народжений плід, затримка росту (ЗРП) або малий для гестаційного терміну плід (МГВ).

Короткі підсумки останніх досліджень підтверджують важливість оцінювання антропометрії матері у забезпеченні досягнення оптимальної маси плода при народженні [4, 5]. Більш ранні дослідження встановили, що вплив антропометрії матері на масу тіла малюка при народженні, ймовірно, опосередковується впливом як маси тіла жінки перед вагітністю, так і збільшенням маси тіла матері за рахунок росту плаценти. Ці ефекти діють від початку вагітності, вплив справляє як абсолютний об'єм на 14-у тижні, так і швидкість росту плаценти між 17–20-м тижнями вагітності [6, 7]. ЗРП може виникнути внаслідок впливу декількох фетальних і материнських факторів, і однією з важливих причин, що не дозволяє досягти плоду генетично зумовленого потенціалу його росту, може бути плацента [8, 9]. Є багато встановлених причин ЗРП, таких, як прееклампсія, внутрішньоутробні інфекції, вроджені вади розвитку, хромосомні аномалії. За даними літератури, плацентарна дисфункція може розвиватися під впливом низки ендогенних і екзогенних факторів. До ендогенних факторів належать порушення розвитку плаценти, первинна ферментативна або судинна недостатність у матері, до екзогенних – порушення матково-плацентарного кровотоку, асоційовані з дисфункцією ендотелію, погіршенням реологічних властивостей крові, гіперагрегацією еритроцитів і тромбоцитів, розладами мікроциркуляції, порушенням судинного тону, внаслідок несприятливих факторів навколишнього середовища і різних ускладнень вагітності [2, 10].

У своєму дослідженні Sinclair спостерігав, що плацентарний ріст лінійно збільшувався зі збільшенням терміну вагітності, однак важко було пояснити велику мікроскопічну мінливість серед плацент. Згідно з дослідженнями Little, плацентарні коефіцієнти (маса плаценти/маса плода) між 0,10 і 0,18 вважаються нормальними. Будь-яке значення <0,08 повинно розглядатися як аномально малий і більше 0,2 – аномально великий коефіцієнти. Gruenwald та Minh спостерігали 1232 пологів і розрахували, що маса плаценти не визначала антропометричні дані плода. Wigglesworth продемонстрував, що інфаркт плаценти більше 5% об'єму був ключовим фактором у виникненні низької маси плода при народженні. Гістологічне дослідження також виявило значні відмінності як у випадку нормальної, так і патологічної вагітності.

У даному дослідженні було визначено вплив патоморфологічних змін у плаценті й послідів на розвиток ЗРП. Крім того, з попередніх досліджень відомо, що внутрішньоматкова інфекція і запальні процеси у плаценті разом з її щільною кальцифікацією можуть мати згубний вплив на плід, що росте [6, 7, 11].

Мета дослідження: вивчення впливу патоморфологічних змін послідів на розвиток ЗРП і перебіг вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У даному дослідженні всі обстежені пацієнтки були госпіталізовані у Перинатальний центр м. Києва з лютого 2017 до лютого 2018 року. У 54 вагітних було діагностовано ЗРП. У рамках регулярного антенатального обстеження та догляду всі пацієнтки під час дослідження були обстежені на наявність

фізичних ознак і симптомів, таких, як лихоманка, надмірна втрата маси тіла, гепато-спленомегалія, лімфаденопатія, жовтяниця і шкірний висип.

Разом із клінічним обстеженням в усіх пацієнток також були проведені лабораторні дослідження щодо специфічних антигенів TORCH-інфекцій. Ці лабораторні тести є частиною рутинного клінічного дослідження під час антенатального обстеження та догляду у жіночих консультаціях. У поточному дослідженні 50 послідів породіль з нормальним розвитком плода (контрольна група) порівнювали з 54 послідами породіль із ЗРП (основна група). Критеріями визначення ЗРП були гестаційний вік більше 30 тиж і всі плоди з масою менше 10-го перцентилля для даного терміну вагітності [11].

Після ретельного відбору клінічних випадків проводили дослідження послідів таких пацієнток. Для порівняння маси плаценти з масою плода було досліджено 104 посліди. Вагітні були обстежені в антенатальний період, з них були госпіталізовані ті, у кого діагностували такі фактори ускладнень, як гестаційна гіпертензія, анемія і серцеві захворювання. Після проведення відповідних досліджень їм було проведено лікування та спостереження до моменту пологів.

Після пологів визначали масу тіла, відзначали стать і оцінювали гестаційний вік новонародженого. Посліди після цих пологів збирали для виконання дослідження. Проводили органомеричне обстеження: послід зважували, відзначали його форму, розмір і колір, досліджували тип прикріплення пуповини і вимірювали її загальну довжину, колір пуповини і плодових оболонок, наявність істинних та/або несправжніх вузлів пуповини, стан кровоносних судин, крововиливи. Далі співвідношення маси плода і плаценти розраховували за наступною формулою: маса плода у грамах/маса плаценти у грамах (плодово-плацентарний коефіцієнт).

Матеріал посліду направляли на патоморфологічне дослідження, яке проводили на кафедрі патологічної та топографічної анатомії НМАПО імені П.Л. Шупика. Зразки посліду для дослідження були забрані та досліджені згідно з протоколом, який містить у собі дані органомеричних, макроскопічних та мікроскопічних досліджень [12, 13].

Особливу увагу було приділено децидуальній оболонці, наявності інфарктів, крововиливів, макроскопічних ділянок некрозу, петрифікатів (кальцифікатів). Шматочки тканин брали з центру плаценти, її периферії, оболонок, пуповини. Матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального забуференого формаліну (рН=7,4) протягом 24–36 год, обробляли за загальноприйнятою методикою, заливали у парафінові блоки, а потім виготовляли гістологічні зрізи товщиною 4–5 мкм з подальшим забарвленням гематоксиліном та еозином [14, 15]. Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «ZEISS» (Німеччина) з системою оброблення даних «Axio Imager. A2» при збільшенні об'єктивів 5x, 10x, 20x, 40x, біокулярної насадки 1,5 та окулярів 10 з камерою ERc 5s, «Carl Zeiss» Primo Star з камерою AxioCam 105 color.

Під час проведення мікроскопічного дослідження посліду особливу увагу було приділено наявності та поширеності інфарктів плаценти, ступеню поширеності петрифікатів (кальцифікатів), наявності запальної інфільтрації, складу клітинного інфільтрату, змінам у ворсинах, стану судин та наявності крововиливів.

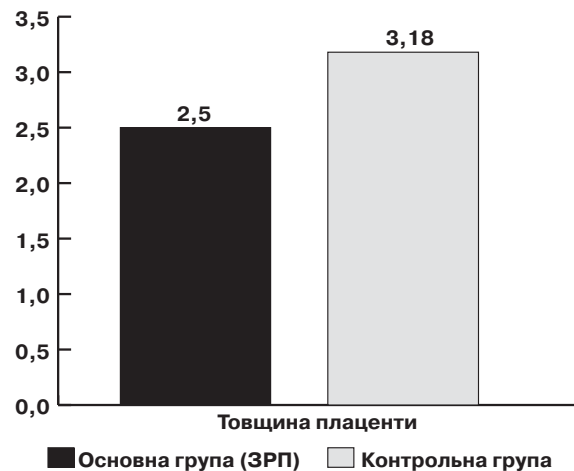
Статистичне оброблення отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми «Microsoft Excel» із використанням основних статистичних методів розрахунку. Достовірність різниці середніх значень визначали з обчисленням t-критерію Стьюдента.

Центральне та крайове прикріплення пуповини



Мал. 1. Тип прикріплення пуповини у групах дослідження

Середня товщина плаценти



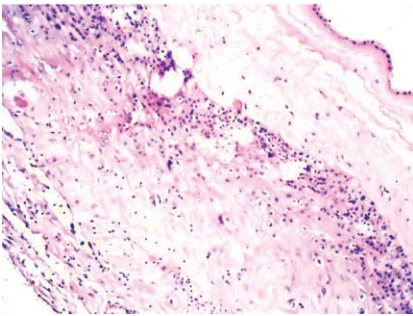
Мал. 2. Порівняння товщини плацент у групах дослідження, см

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

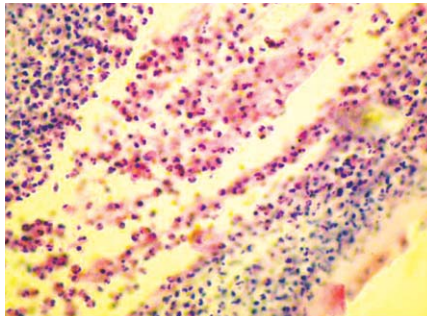
Досліджували 54 посліди основної групи з різними за тяжкістю ЗРП і 50 послідів після нормальних пологів (контрольна група). Групи дослідження були репрезентативними за віком, акушерсько-гінекологічним анамнезом, соматичною патологією. Середній вік в основній групі становив $24,3 \pm 2,7$ року, а в контрольній групі – $25,7 \pm 3,0$ року ($p > 0,05$). Групи також були зіставні за соматичною і гінекологічною захворюваністю.

Під час макроскопічного дослідження плацент основної групи виявлено 41 плаценту овальної форми, 9 – округлої форми та 4 плаценти мали додаткові частинки, що було розцінено як первинне порушення плацентациї. Серед плацент групи порівняння було 40 плацент овальної форми та 10 – округлої. Центральне прикріплення пуповини спостерігали у 41 (основна група) та 45 (група порівняння) випадках; ексцентричне прикріплення пуповини спостерігали відповідно у 13 та 5 випадках (мал. 1). В 11 випадках в основній групі виявлено оболонкове прикріплення пуповини, що також свідчило про порушення закладки посліду.

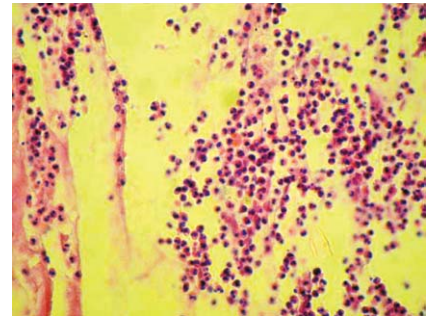
У всіх досліджених послідах пуповина мала 3 судини. Магістральний тип гілкування виявляли у 42 (основна гру-



Мал. 3. Послід від пацієнтки із ЗРП. Плодові оболонки, набряк, виражені дегенеративні зміни, прояви дисмуккоїдозу, ділянки фібриноїдних мас, фібриноїдний некроз, лімфолейкоцитарні дрібні інфільтрати. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$



Мал. 4. Послід від пацієнтки із ЗРП. Плодові оболонки: картина гнійного мембраніту – виражена поліморфно-ядерна клітинна інфільтрація, вогнищево-плазматичні клітини. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$



Мал. 5. Послід від пацієнтки із ЗРП. Картина амніоніту – поліморфно-ядерні, еозинофільні лейкоцити, вогнищево-плазматичні клітини товщі оболонки. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$

па) та у 46 (контрольна група) випадках, змішаний – відповідно у 6 та 2 випадках, розсипний – у 6 плацент основної групи та у 2 плацентах групи порівняння.

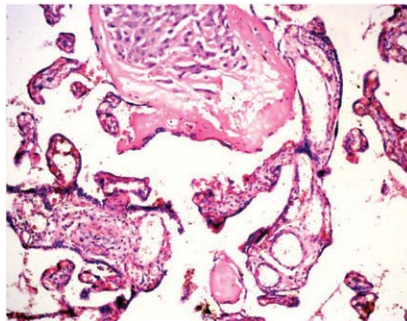
На відміну від плацент здорових породіль, у 34 плацентах від жінок основної групи спостерігали набряк вартонова студня, а в 11 плацентах – крововиливи. Материнська поверхня всіх плацент обох груп була сіро-червоного кольору. В основній групі визначали здебільшого дрібні котеледони, у групі порівняння переважали котеледони середньої величини. На материнській поверхні плацент основної групи були виявлені дрібні згустки крові темно-червоного кольору з утворенням фасеток у 17 випадках. Крім згустків крові на материнській поверхні плацент основної групи визначали дрібні інфаркти та ретроплацентарні гематоми – 11 випадків, а в контрольній групі такий випадок був один ($p < 0,01$).

Під час морфометричного дослідження встановлено, що середній діаметр плацент основної групи становив $13,7 \pm 1,0$ см, а групи контролю $18,4 \pm 1,1$ см ($p < 0,05$). Товщина плацент (мал. 2) у центральних відділах становила $2,0 \pm 0,2$ см проти $3,18 \pm 0,3$ см відповідно ($p < 0,05$), маса послідів – $322,0 \pm 21,7$ г і $539,0 \pm 25,2$ г відповідно ($p < 0,01$). Середнє значення плодово-плацентарного коефіцієнта було суттєво меншим в основній групі – $0,09 \pm 0,01$ на відміну від цього показника у контрольній групі – $0,17 \pm 0,02$ ($p < 0,05$).

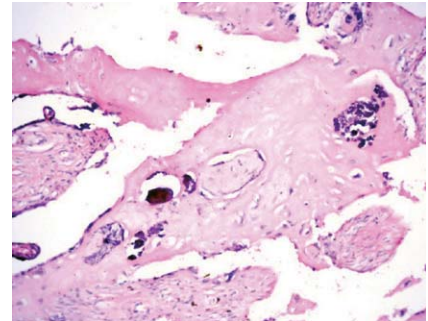
Отже, плаценти породіль із ЗРП були меншими за масою, розмірами та товщиною, часто з патоморфологічними проявами переважно вираженого запалення, крововиливів та дрібних інфарктів. Довжина пуповин не відрізнялася за групами і становила у групі жінок із ЗРП $59,7 \pm 5,5$ см, у групі порівняння – $55,4 \pm 4,3$ см ($p > 0,05$).

Під час мікроскопічного дослідження плацент як основної групи, так і групи контролю представлені всі морфофункціональні зони (децидуальна оболонка, ворсинчастий хоріон і хоріальна пластинка) і методику проведення фарбування були репрезентативними.

Децидуальна оболонка послідів основної групи була набряклого, з дегенеративними змінами, проявами дисмуккоїдозу у формі фібриноїдних мас (мал. 3). На відміну від групи контролю, у більшості спостережень основної групи фібриноїдні перетворення були більш вираженими. У ділянці фібриноїдних мас переважно периваскулярно виявляли незначні скупчення лімфоцитів, плазматичних клітин, макрофагів.



Мал. 6. Послід від пацієнтки із ЗРП. У плаценті зони фібриноїдного некрозу, прояви неоангіоматозу у ворсинах, утворення синцитіокапілярних мембран. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$



Мал. 7. Послід від пацієнтки із ЗРП. У плаценті зона фібриноїдного некрозу, ділянки фіброзу стромі, вогнищеві петрифікати. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$

У більшості спостережень основної групи визначали розширені, повнокровні судини децидуальної оболонки, характерні для патоморфологічної картини хронічного запального процесу, у тому числі й мембраніту (мал. 4) та амніоніту (мал. 5).

Виявлені морфологічні запально-дегенеративні порушення у плацентах породіль основної групи були характерні для всіх морфофункціональних зон посліду та призводили, насамперед, до судинних змін, крововиливів, дрібних інфарктів. Під час патоморфологічного дослідження було встановлено наявність запально-дегенеративних змін міометрія та децидуальної оболонки, які корелювали з аналогічними змінами досліджуваних плацент.

Під час мікроскопічного дослідження послідів породіль, у яких було діагностовано ЗРП, встановлено, що епітелій амніона у більшій частині плацент був відсутній, а у групі порівняння – збережений. Базальна мембрана плацент основної групи містила численні вогнища лімфоцитарної, а у частині випадків – 11 (20,4%) – лейкоцитарної інфільтрації, а в контрольній групі це був тільки 1 випадок – 2,0% ($p < 0,01$).

У тканині плаценти жінок з контрольної групи ворсинки великого діаметра мали фіброзовану строму, у них частково був відсутній епітеліальний шар. Термінальні ворсинки у цих самих жінок були переважно дрібними, з помірно пухкою стромою і незначною кількістю клітинних елементів. Судини у кількості 4–5 в одній ворсинці розташовувалися під синцитіотрофобластом, місцями утворюючи синцитіокапілярні мембрани. Частина судин були розширені, наповнені кров'ю.

У більшості плацент породіль із ЗРП (31 випадок) фіксували невеликі ділянки фібриноїдного некрозу, які частково виповнювали площу ворсин та міжворсинчастий простір (мал. 6). На окремих ділянках спостерігався фіброз строми опорних ворсинок I та II порядків. На багатьох ділянках виявляли виражену петрифікацію (кальцифікація) тканини плаценти, окремі дрібні ворсини без судин (мал. 7).

У більшості плацент основної групи визначали виражені інволютивно-дистрофічні зміни, меншою була кількість синцитіальних вузлів із добре видимими ядрами, переважали функціонально неактивні вузли з обважненням. На тлі запально-некротичних процесів у плацентах цієї групи спостерігався неангіогенез, аваскулярні ворсини, визначали васкуліти, екстазовані судини, утворення артеріовенозних шунтів (див. мал. 6).

У деяких випадках дослідження плацент основної групи на тлі дегенеративно-дистрофічного та запального процесів спостерігали крововиливи у міжворсинчастий простір, дегенеративні зміни у формі ваколізації ворсин, ділянки інфарктів. Це клінічно проявлялось симптомами передчасного відшарування нормально розташованої плаценти на тлі ЗРП. Крім того, у плацентах породіль із ЗРП спостерігали специфічні зміни, характерні для певного інфекційного агента, що у подальшому підтверджувалося даними бактеріологічного дослідження та клінічними даними.

Основні мікроскопічні патоморфологічні зміни у плацентах в основній групі представлені на мал. 8.

Плацента – основний важливий орган забезпечення життєдіяльності плода, морфологічні зміни в якій можуть призвести до розвитку ЗРП. Однак тут існує парадокс, оскільки плацента, будучи однією з найбільш доступних для дослідження, одночасно є однією з найменш вивчених структур. Нормальна морфологія і функціонування плаценти забезпечують розвиток нормального здорового плода, маса і довжина якого відповідають терміну вагітності.

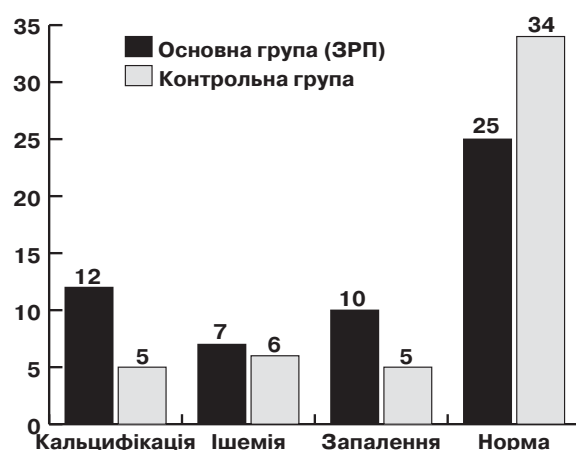
Загалом, структурні та функціональні характеристики плаценти дають уявлення про здоров'я плода і матері у пренатальний період. Тому проблемою охорони здоров'я в антенатальний період є:

- соціальні фактори, такі, як низький рівень добробуту і освіти;
- біологічні фактори, такі, як недостатнє харчування матері, запальні та інфекційні захворювання;
- інші стани, такі, як гестаційна гіпертензія;
- і можуть відігравати важливу роль у збільшенні поширеності ЗРП [3, 10, 11].

Сучасні методи вивчення морфології плаценти на макро- та мікроскопічному рівнях, разом з її функціональним статусом при ЗРП, є важливим показником середовища внутрішньоутробного росту незалежно від наявності антенатальних факторів високого ризику. Оцінка морфології плаценти є ефективним показником [16], за яким можна переглянути відносну значущість різних антенатальних тестів. На жаль, жоден з цих тестів сам по собі не є повністю надійним. У більшості випадків виділити якусь одну причину розвитку ЗРП за сучасними даними доказової медицини доволі важко. У цьому контексті слід говорити про багатфакторність причин, які призводять на певному терміні вагітності до розвитку ЗРП і необхідності дострокового розродження в інтересах плода.

У результаті проведеного макроскопічного дослідження було встановлено достовірне зменшення маси посліду в основній групі порівняно з контрольною групою. Також суттєво нижчим був плодово-плацентарний коефіцієнт у групі вагітних із ЗРП стосовно групи жінок з нормальним перебігом вагітності (відповідно $0,09 \pm 0,01$ і $0,17 \pm 0,02$; $p < 0,05$).

Товщина плацентарного диска є непрямим показником ступеня розвитку поверхні обміну поживними речовинами, необхідної для успішної підтримки росту плода. Будь-які патологічні зміни товщини плаценти – і занадто велика, і занадто мала її товщина – корелюють з несприятливими наслідками перебігу вагітності [6, 16].



Мал. 8. Дані патоморфологічного дослідження плацент у групах

У деяких випадках в основній групі спостерігалася невелика різниця у товщині плацент порівняно з товщиною у контрольній групі, що пов'язували з прогресуючою арборизацією ворсин хоріона як компенсаторного механізму для забезпечення адекватної оксигенації і подачі поживних речовин для підтримки росту плода.

Отже, у випадках макроскопічних патоморфологічних змін плаценти, оболонки, пуповини можливе перешкоджання росту і функціонуванню плода, що призводить до ЗРП, а в деяких випадках – і до його антенатальної загибелі. Це узгоджується з даними попередніх досліджень [6, 17, 18].

Під час проведення мікроскопічного патоморфологічного дослідження послідів було встановлено, що у породіль із ЗРП спостерігались виражені дегенеративно-дистрофічні та запальні зміни у всіх анатомічних структурах посліду. Слід зазначити, що в оболонках поряд з набряком, дисмукоїдозом фіксували запальні зміни. У тканині плаценти характерно поширені фібриноїдні зміни, частково – фібриноїдний некроз, спостерігались невеликі зони петрифікації (кальцинозу) і локальні невеликі крововиливи, явища ангіогенезу, ділянки вакуолізованих ворсин та зони їхньої аваскуляризації.

ВИСНОВКИ

Отже, дослідження встановило, що дійсно, такі морфометричні макроскопічні характеристики плаценти, як маса, діаметр, товщина і співвідношення маси плода і плаценти, тісно пов'язані з нормальним ростом плода і були достовірно нижчими в основній групі вагітних із затримкою росту плода (ЗРП).

За результатами проведеного мікроскопічного патоморфологічного дослідження послідів було встановлено, що у породіль із ЗРП достовірно частіше спостерігались виражені дегенеративно-дистрофічні та запальні зміни у всіх анатомічних структурах посліду.

Отже, проведене порівняльне макро- і мікроскопічне патоморфологічне дослідження послідів у двох групах продемонструвало достовірно більшу кількість патологічних змін у послідах після розродження вагітних із ЗРП.

Перспективи подальших досліджень. У майбутньому необхідно провести додаткові якісні та кількісні дослідження, які б визначили структурні, функціональні та метаболічні зміни плаценти при ЗРП. Подальші патоморфологічні дослідження плаценти, оболонки і пуповини дадуть можливість встановити пряму корелятивну залежність між конкретними клінічними факторами ризику розвитку ЗРП, які призводять до структурних патологічних змін у посліді, й безпосереднім впливом цих найбільш значущих предикторів на розвиток ЗРП, що дасть можливість ефективно проводити пренатальну профілактику цієї акушерської патології.

Патоморфологические особенности последов у беременных с задержкой роста плода

В.О. Голяновский, Е.А. Дядык

Беременные с задержкой роста плода (ЗРП) имеют повышенный риск неблагоприятных перинатальных и долгосрочных осложнений по сравнению с рождением детей с нормальной массой тела. Таким образом, ЗРП является одним из основных вызовов для глобальной системы здравоохранения в бедных, а также и в развивающихся странах. Морфофункциональные исследования последов помогают в определении причин развития ЗРП, а значит – своевременно профилактировать и родоразрешать беременных с ЗРП.

Цель исследования: изучение различных морфометрических и патоморфологических изменений плаценты, включая воспалительные, в случаях ЗРП и установление корреляции этих результатов с этиологией и последствиями для плода.

Материалы и методы. В текущем исследовании 54 последа плодов с задержкой роста (основная группа) сравнивали с 50 последами плодов с нормальным развитием (контрольная группа). Критериями определения ЗРП были гестационный возраст более 30 нед и все плоды с массой меньше 10-го перцентиля для этого срока беременности. Материал плацент изучали с помощью патоморфологического анализа вместе с лабораторным скринингом на наличие инфекции и воспаления. Аналогично определяли результаты для плодов с нормальным развитием по сравнению с плодами с задержкой роста.

Результаты. Исследование плацент показало наличие кальцификации при ЗРП, так же, как и в случае перенашивания беременности. Однако кальцификация плацент в случае ЗРП была более выражена по сравнению с плацентами при нормальном течении беременности. Кроме того, в некоторых случаях наблюдалось наличие внутриматочной инфекции и воспаления, что также может привести к неблагоприятному исходу для дальнейшего прогрессирования беременности с ЗРП.

Заключение. Проведенное сравнительное макро- и микроскопическое патоморфологическое исследование плацент в двух группах показало достоверно большее количество патологических изменений во всех анатомических структурах плацент в группе рожеиц с задержкой роста плода.

Ключевые слова: задержка роста плода (ЗРП), масса плода, патоморфологические изменения плаценты.

Pathological features of the sequence in pregnant women with delayed fetal growth

V.O. Golyanovskiy, Ye.O. Didyk

Pregnant women with intrauterine growth restriction (IUGR) have an increased risk of adverse perinatal and long-term complications compared with the birth of children with normal body weight. Thus, IUGR is one of the main challenges for the global health system, especially in poor and developing countries. Morpho-functional studies of the placentas help in determining the causes of IUGR, and therefore, timely prevent complications in pregnant women with IUGR.

The objective: The purpose of this study is to investigate various morphometric and pathomorphological changes in the placenta, including inflammatory, in cases of IUGR, and to establish a correlation of these results with the etiology and complications for the fetus.

Materials and methods. In the current study, 54 placentas of the fetuses with IUGR (the main group) were compared with 50 placentas of the fetuses with normal development (control group). The criteria for the inclusion of IUGR were gestational age more than 30 weeks and all fetuses with a weight less than 10th percentile for this period of pregnancy. The placenta material was studied pathomorphologically with laboratory screening for infection and inflammation. Similarly, the results were determined for placentas of the fetuses with normal development compared to placentas with IUGR.

Results. The placenta study showed the presence of calcification in the case of IUGR, as well as in the case of prolonged pregnancy. However, calcification of the placenta in the case of IUGR was more progressive compared with placenta in the normal pregnancy. In addition, the presence of intrauterine infection and inflammation was observed, which could also lead to an adverse outcome for the further progression of pregnancy with IUGR.

Conclusion. A comparative macro- and microscopic pathomorphological study of the placentas in the two groups has shown a significant increase in the pathological changes in all the anatomical structures of the fetuses with IUGR.

Key words: Intrauterine growth restriction (IUGR), fetal weight, pathomorphological changes of the placenta.

Сведения об авторах

Голяновский Владимир Олегович – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, Перинатальный центр, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (063) 254-02-40. E-mail: vovikov21@yahoo.com

Дядык Елена Александровна – Кафедра патологической и топографической анатомии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-86-63. E-mail: alena0566@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Barnfo JE, Odibo AO. Diagnosis and management of fetal growth restriction. J Pregnancy 2011;2011:640715.
- Resnik R. Intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol 2002;99:490-496.
- Sawant LD, Venkat S. Comparative Analysis of Normal versus Fetal Growth Restriction in Pregnancy: The Significance of Maternal Body Mass Index, Nutritional Status, Anaemia, and Ultrasonography Screening. Int Reproduct Med 2013;2013:671954.
- Almasry SM, Elfayomy AK. Morphometric analysis of terminal villi and gross Morphological changes in the placentae of term idiopathic intrauterine growth restriction. Tissue and Cell 2012;44:214-219.
- Thame M, Osmond C, Bennett F, Wilks R, Forrester T. Fetal growth is directly related to maternal anthropometry and placental volume. Eur J Clin Nutr 2004;58:894-900.
- Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Melderis I, Donders GG. Placental pathology in fetal growth restriction. Eur J Obstet Gynecol Reproduct Biol 2011;155:36-40.
- Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. Seminars in Perinatology 2004;28:67-80.
- Ашурова Н.Г. Современный взгляд на проблему задержки внутриутробного развития плода (Обзорная статья) / Н.Г. Ашурова, М.И. Исмаилова // Наука. Мысль. – 2015. – № 3. – С. 13–18.
- Волощук И.Н. Морфологические основы и патогенез плацентарной недостаточности. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2002.
- de Onis M, Blossner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. Eur J Clin Nutr 1998;52:S5–15.
- Imdad A, Yakoob MY, Siddiqui S, Bhutta ZA. Screening and triage of intrauterine growth restriction (IUGR) in general population and high risk pregnancies: a systematic review with a focus on reduction of IUGR related still births. BMC Public Health 2011;11:S1.
- Форма №013-2/0, затверджена Наказом МОЗ України № 417 від 19.08.2004 р.
- Autopsy Performance & Reporting, Third Edition/ Edited by Kim A. Collins, MD. – Northfield, Illinois, USA: CAP Press. – 2017. – Ch 18. – PP. 149-184.
- Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Seven edition/edited by J.Rosai – Elsevier Inc, 2011. – Vol. 1, Ch. 2,3. – P. 25–95.
- Патология плаценты / [Ред. Ю.Г. Антипкина, Т.Д. Задорожная, О.И. Парницкая]. – К.: ООО «Атопол», 2016. – 127 с.
- Raio L, Ghezzi F, Cromi A, Nelle M, Durig P, Schneider H. The thick heterogeneous (jellylike) placenta: a strong predictor of adverse pregnancy outcome. Prenat Diagn 2004;24:182-188.
- Biswas S, Ghosh SK. Gross morphological changes of placentas associated with intrauterine growth restriction of fetuses: a case control study. Early Human Development 2008;84:357-362.
- Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. Eur J Obstet Gynecol Reproduct Biol 2000;92:35-43.

Статья поступила в редакцию 29.05.2019

The structure of antiphospholipid antibodies circulation investigated in pregnancy I and II trimester

S.St. Leush, I.B. Ventskivs'ka, O.S. Zahorodnia
National medical university by name of O.O. Bogomolets

The article presents the results of a prospective study on the presence of antiphospholipid antibodies in healthy primagravida with the analysis of further gestational complications.

The objective: to determine the serum circulation of antibodies to different types of phospholipids in the first and second gestational trimester and to study the incidence of obstetric complications depending on this circulation.

Materials and methods. Determination of antibodies to phospholipids in 11–12 and 18–20 gestational weeks by immunoassay analysis. The study included 150 primagravida (11–12 weeks) without reproductive impairment in history, a re-study was performed in 148 women, since 2 cases of spontaneous abortion were observed. The relative risk of development of major obstetric complications in women with the appearance of antibodies to phospholipids in the second trimester of pregnancy is calculated.

Results. At the first inspection, the frequency of detection of antibodies to phospholipids ranged from 3 to 4%, which corresponds to global data on the prevalence of antibody circulation in a healthy population. However, in 18–20 weeks, a statistically significant increase in the frequency of antibody circulation, mainly to phosphatidylserine (21,6%) and phosphatidylethanolamine (17,4%), was detected. The peculiarities of the structure of the cell membrane are asymmetry of the location of phospholipids, in which negatively charged molecules, including phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine, are located dominantly in an inner layer. The emergence of antibodies precisely to these molecules in the dynamics of pregnancy is evidence of their externalization, which may be the result of a violation of the normal functioning of the endothelium. Analysis of the course of the second half of pregnancy in patients with detected antibody subtypes showed an increase in the relative risk of severe preeclampsia, placental dysfunction and premature labor.

Conclusions: 1. The APA circulation frequency by healthy primagravida in first gestational trimester is in accordance to world population. 2. In the second trimester an increasing of APA detection is registered, exactly for phosphatidylserine (21,6%) and phosphatidylethanolamine (17,4%) antibodies 3. Appearance of antibodies to negative phospholipids in the second pregnancy trimester lets propose destabilization of endothelium membranes in these patients, what is confirmed by a higher frequency of main obstetric complications prospectively.

Key words: antibodies to phospholipids, phosphatidylserine antibodies, phosphatidylethanolamine antibodies, endothelial dysfunction.

The circulation of antiphospholipid antibodies (APA) is considered to be a result of an immune response against the components of cell membranes – phospholipids [9]. A lot of investigations were devoted to the problem of antiphospholipid syndrome (APS) in the pathogenesis of different obstet-

rics and nonobstetric complications [1]. The objective point of view requires twice detection of three or more types of APA in plasma in 12 weeks interval and 1 or more clinical signs to confirm APS diagnosis [8]. This position is discussable, because speaking about current pregnancy and possible life threatening complications, the 12 week interval between investigation is too long. APA are detected by either a solid phase or a liquid phase test. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) is used in the solid phase test to , is most widely used to detect anti-cardiolipin antibody (ACL), anti- β_2 glycoprotein-I (β_2 GPI) antibody and anti-prothrombin (aPT) antibody. Lupus anticoagulants (LA) as a reason of phospholipid-dependent clotting time prolongation is detected in the liquid phase test by a clot-based functional assay.

One of the first criteria classification for true APS-Sapporo system (1998) supposed presence one of clinical signs (thrombosis or pregnancy loss) and one of laboratory signs – ACL IgG or M circulation or positive LA test, measured twice or more in 6 weeks [2]. In 2006 in Sydney this classification was revised, the laboratory criteria were added by detection of IgG or M β_2 GPI and follow-up term of investigation 12 weeks.

Nevertheless, dealing with a patient, very often doctor needs to explain results of APA-analysis. In most cases this investigation is performed after pregnancy loss, in first weeks or by planning next conception. There are a lot of publications, devoted to the frequency of APA by different obstetric complications, such as pregnancy loss, preterm labor, placenta abruption, preeclampsia and so on [9]. Such a direct clinical and laboratory dependence tempted many researchers to form a monofactor explanation of certain obstetric complications by APA circulating antiphospholipid antibodies [1]. But currently we do not have argued data, what influence a circulation of APA in asymptomatic patient will have on the pregnancy complications and results. Pathogenetic treatment of antiphospholipid syndrome prior to pregnancy or in the first and second half actually demonstrates effective results, mainly for prevention of miscarriage [6]. But this treatment should be completely argued, because it is long, expensive and some dangerous side-effects are possible. So we proposed to follow up the detection of APA different classes in first and second pregnancy trimester to check their variability during gestation.

The goal of the study was to detect different APA classes in serum of pregnant women in first and second gestational trimester and to analyze dependence of obstetric complications on this circulation.

MATERIALS AND METHODS

150 women were included in investigation, that was prospective. These women came for their first consultation in 11–12 gestational weeks. By working with design of research we included only primagravida with singleton pregnancy, without history of infertility. So all our participants didn't have any history of pregnancy loss, preterm labor, severe preeclampsia

etc. All patients were informed about the goal of research, their possible benefits and very low risk, associated only with blood test. The first test was performed by first visit, after discussion and getting an agreement, the second probe – in 18–20 weeks, on this stage we have only 148 patients, because of 2 miscarriage cases. Using ELISA method the concentration of APAs of different subtypes – Ig class G to cardiolipin (ACL IgG), phosphatidylserine (PS IgG), phosphatidylethanolamine (PE IgG), phosphatidylglycerol (PG IgG) and phosphatidylcholine (PC IgG) was determined. The reference values for all immunoglobulins was a concentration of 50 MPL, the higher result was considered positive

After the second test all patients were divided in two groups, according to the detection of APA in their serum, the first one - without any class APA circulation, the second group with one or more APA class circulation. In these groups the gestational complications were calculated – preterm labor, fetal growth restriction, severe preeclampsia. The structure and frequency of these complications were compared using Chomogorov-Smirnov method and Student criteria. The relative risk (RR) of each complication according to APA in first and second trimester detection also was calculated.

RESULTS AND DISCUSSION

According to world data, the frequency of APA detection is about 5–6%. Much more publications are devoted to the epidemiology of APS exactly, they propose evidence of 50 cases of syndrome on 100 000 USA population [5]. Table 1 contains results of APA testing in first pregnancy trimester.

Results of this test confirms the population frequency of APA circulation – not more 5–6%, the most popular class of APA in serum of healthy primagravida is ACL-antibody. The detection of other investigated subclasses in this term is sporadic.

Phospholipids are structurally similar molecules formed by a glycerol skeleton with phosphodiester groups, coupled with alcoholic polar groups and two esterified glycerol fatty acids. In human cells, alcoholic groups are formed by nitrogenous bases (choline, ethanolamine, serine), glycerol or inositol. Accordingly, phospholipids are called phosphatidylcholine (the old name is lecithin, PC), phosphatidylethanolamine (the old name is kefaline, PE), phosphatidylserine (PS), phosphatidylglycerin (PG), phosphatidylinositol and diphosphatidylglycerin (cardiolipin). The uniqueness of the cardiolipin consists in the presence in its composition of two diether phosphate groups, connected with the molecule of glycerol.

The chemical structure of the polar «head» determines the final electric charge and the ionic state of the phospholipid. PC and PG have a negatively charged phosphate group and a positively charged amino group, therefore, are electrically neutral, so are also called neutral phospholipids. These two phospholipids are metabolically linked to each other and are the principal lipids that provide the so-called lamellar configuration, typical for all cell membranes, when the phospholipids are arranged in two layers, where hydrophobic fatty acid chains are oriented in

the middle of the membrane and the hydrophilic polar groups are outside. PS, PE, phosphatidylinositol and CL are electrically negative, or anionic phospholipids, have a negatively charged phosphate group, phosphatidylinositol does not have an amino group at all [2].

But in the end of second gestational trimester we found absolutely different results – table 2.

Comparing by use of Student’s criteria the difference between cohorts’ results in first and second pregnancy trimester were significant – $p < 0,05$. Calculating by Chomogorov-Smirnov criteria also demonstrates, that frequency of positive tests in 18-20 gestational weeks is more, then in 11–12 ($\alpha_{emp} > \alpha_{crit}$).

After the first stage of research we had only 8 patients from 150 (5,3%), that have positive ELISA for one of investigated APA subtypes. 6 of them by follow test were negative. So, we can surely say, that majority of positive results for APA in second pregnancy trimester are positive *de novo*. So, during first half of pregnancy these patients have some features, those led to APA synthesis.

The cellular membrane of virtually all cells has a pronounced asymmetry in the distribution of phospholipids of different classes in the outer and inner layers. Derivative of choline neutral phospholipids sphingomyelin and PC are localized on the outer surface of the membrane together with a small portion of PE. The internal (cytosolic) surface is formed mainly by PE and a small portion of PS. CL normally is absent on plasma membranes, on which up to 50–60% of the total pool of phospholipids is sphingomyelin and PC, 20–30% is PE, 10–15% is PS. It was found that preservation of phospholipid asymmetry is supported by a complex process associated with the activity of ATP and the enzyme aminophospholipid transloxase, which shifts aminophospholipids towards the inner membrane layer [4, 10]. That is, in general, anionic phospholipids on the outer surface of biomembranes are absent. The loss of a normal structure by a cell will necessarily lead to loss of asymmetry of the membrane phospholipid layers and will lead to the externalization of anionic phospholipids. This process plays an important physiological role in the development of a local blood clotting reaction. Usually the appearance of an anionic phospholipids on the outer side of the membrane stimulates the rapid removal of such cells from the circulation or from cells layer, that is known as apoptosis [7].

In particular, the formation of APA is an immune reaction, so for it the appearance of antigenic determinants on the outer surface of the membrane is required, which are anionic phospholipids. To illustrate this phenomenon comfortably through the procoagulant activity of platelet phospholipids, which is based on the similar externalization process.

Taking into account the participation in the processes of coagulation of phospholipids, the platelet membranes are divided into 2 groups:

- 1) deprived of procoagulant activity of choline – phosphatidylcholine and sphingomyelin,

Table 1

APA circulation in first pregnancy trimester

Antibody Subtype	Number of positive patients, n (%). Total – 150
ACL IgG	6 (4,0)
PS IgG	3 (2,0)
PE IgG	3 (2,0)
PG IgG	-
PC IgG	-

Table 2

APA circulation in second pregnancy trimester

Antibody Subtype	Number of positive patients, n (%). Total – 148	Number of de novo positive patients, n (%). Total - 140
ACL IgG	8 (5,4)	7 (5,0)
PS IgG	32 (21,6)	31 (22,1)
PE IgG	25 (17,4)	25 (17,9)
PG IgG	2 (1,4)	2 (1,4)
PC IgG	5 (3,5)	5 (3,6)

Table 3

Complications of pregnancy and labor

Complication	Group 1, n (%) Total n=99	Group 2, n (%) Total n=41
Severe preeclampsia	3 (3,0)	7 (17,1)*
Placental dysfunction	2 (2,0)	5 (12,2)*
Growth fetal restriction	4 (4,0)	6 (14,6)*
Preterm labor	3 (3,0)	8 (19,5)*
Fetal distress in labor	7 (7,1)	10 (24,4)*
Placental abruption	1 (1,0)	-

*p<0,05 comparing to group 1.

Table 4

Relative risk of pregnancy complication

Complication	Circulation PS	Circulation PE
Severe preeclampsia	5,7	4,5
Placental dysfunction	5,3	4,6
Growth fetal restriction	3,5	2,4
Preterm labor	5,9	4,6
Fetal distress in labor	2,5	1,3

2) procoagulant active: neutral phosphatidylethanolamine, and acid phosphatidylserine and phosphatidylinositol.

Phospholipids of the first group are distributed on both surfaces of the cell membrane of unactivated platelets. Phospholipids of the second group in unactivated platelets are localized mainly on the inner surface of the membrane. In the process of platelet activation, the concentration of PE, PS, and phosphatidylinositol from the outside of the membrane increases significantly and forms the procoagulant surface necessary for fixation, activation and interaction of plasma hemostasis proteins. In addition, such a redistribution changes the cellular membrane's load, which is also important for hemostatic reactions. The acidic (anionic) phospholipids of platelet membranes PS and PG are called factor 3 of thrombocytes, or thrombocyte thromboplastin [4].

That is, as for the external coagulation pathway, for the beginning of antibody formation, conditions are required in which the components of the inner surface of the cell membranes are exposed outside (externally). The next essential circumstance is the intensity of this externalization, simplified by the scale of damage to the membranes and the duration of the influence of the pathogenic factor [10].

Making analogy with endothelium, which function and regulation is critically important for normal pregnancy development, we observed the second half of pregnancy, depending on positive test to different APA classes. For statistical clear we excluded 8 patients with first positive test. The rest 140 women were divided in 2 groups – 99 with all negative tests (group 1) and 41 with one or more detected APA subtype (group 2). The pregnancy and labor complications are demonstrated in table 3.

It is not new to confirm, that pregnant with APA circulation have greater risk of listed gestational complications. Nevertheless, we considered only new cases of this circulation, that usually are not available to detection. The main explanation we propose for it is more active process of anionic phospholipid molecules externalization, that can be a marker of endothelial dysfunction.

Speaking about placental abruption, it's frequency is not so high in population, but we have found authors, that are sure in a role of APA circulation like a prognostication factor of this very dangerous condition [3]. Absence of this thesis confirmation in our research is a result of not so big quantity of patients.

We have also calculated relative risk of each complication according to detection of most popular APA – PS and PE (table 4).

The greatest increasing of RR is registered for severe preeclampsia. Modern conception of preeclampsia pathogenesis is based on early endothelium dysfunction in placental vessels, that leads to system angiospasm and proteinuria, so the process of cell membrane asymmetry loss can be a part of this scenario. The clinically manifesting placental dysfunction also has beginning in cell regulation disorders in the period of placental formation, the period, when APA circulation was revealed.

The RR of preterm labor by APA circulation is also statistically increased. Today placental dysfunction is considered to be one of the preterm labor reasons, together with cervical insufficiency and infection. RR of fetal distress in labor also is increased, but not statistically (is less 3), because this complication can have a lot of reasons, first of all – of intranatal period. But the revealed trend may be explained by decreased tolerance of a fetus to hypoxia, caused by placental factors.

These data cannot have great practical results, because routine investigation for APA of healthy primigravida is not advisable, only with the prognostication goals. Nevertheless, theoretical value of this investigation is very significant. Future researches should argue the instability of endothelial cell, distortion of phospholipid structure, that can be a reason of great obstetric syndrome, as it considered now to join most dangerous obstetric complications. The APA circulation in this situation should be discussed not as pathogenic mechanism of endothelial disfunction, because this circulation is really variable, but like a marker of cell membrane instability.

CONCLUSIONS

1. The APA circulation frequency by healthy primigravida in first gestational trimester is in accordance to world population.

2. In the second trimester an increasing of APA detection is registered, exactly for phosphatidylserin (21,6%) and phosphatidylethanolamin (17,4%) antibodies.

3. Appearance of antibodies to negative phospholipids in the second pregnancy trimester lets propose destabilization of endothelium membranes in these patients, what is confirmed by a higher frequency of main obstetrics complications prospectively.

Структура виявлених антифосфоліпідних антитіл у I та II триместрах вагітності

I.Б. Венцківська, С.Ст. Леуш, О.С. Загородня

У статті викладено результати проспективного дослідження з вивчення наявності антифосфоліпідних антитіл у здорових першовагітних з аналізом подальших гестаційних ускладнень.

Мета дослідження: визначення циркуляції у сироватці антитіл до різних типів фосфоліпідів у I та II гестаційних триместрах та вивчення частоти розвитку акушерських ускладнень залежно від цієї циркуляції.

Матеріали та методи. Проведено визначення антитіл до фосфоліпідів в 11–12 та 18–20 тиж вагітності методом імуноферментного аналізу. До дослідження включено 150 першовагітних (11–12 тиж) без розладів репродуктивної функції в анамнезі, повторне дослідження виконано у 148 жінок, оскільки у 2 відбулось мимовільне переривання вагітності. Обчислено відносний ризик розвитку основних акушерських ускладнень у жінок з появою антитіл до фосфоліпідів у II триместрі вагітності.

Результати. Під час першого обстеження частота виявлення антитіл до фосфоліпідів коливалася від 3% до 4%, що відповідає світовим даним щодо поширеності циркуляції антитіл у здоровій популяції. Проте вже у 18–20 тиж виявлено статистично вірогідне підвищення частоти циркуляції антитіл, головним чином – до фосфатидилсерину (21,6%) та фосфатидилетаноламіну (17,4%). Особливості будови клітинної мембрани полягають в асиметрії розташування фосфоліпідів, за якої негативно заряджені молекули, серед яких – фосфатидилсерин та фосфатидилетаноламін, розташовано переважно у внутрішньому шарі. Поява антитіл саме до цих молекул у динаміці вагітності є свідченням їхньої екстерналізації, що може бути наслідком порушення нормального функціонування ендотелію. Аналіз перебігу другої половини вагітності у пацієнток з виявленими субтипами антитіл продемонстрував зростання відносного ризику тяжкої преєклампсії, плацентарної дисфункції та передчасних пологів.

Заключення. 1. Частота виявлення антифосфоліпідних антитіл у здорових першовагітних у I триместрі не відрізняється від даних світової популяції. 2. У II триместрі вагітності зареєстровано зростання частоти виявлення антитіл до фосфатидилсерину (21,6%) та фосфатидилетаноламіну (17,4%). 3. Поява антитіл до негативно заряджених фосфоліпідів у II триместрі вагітності дозволяє припустити дестабілізацію ендотеліальних мембран у цих пацієнток, що проспективно підтверджується високою частотою акушерських ускладнень у них.

Ключеві слова: антитіла до фосфоліпідів, антитіла до фосфатидилсерину, антитіла до фосфатидилетаноламіну, ендотеліальна дисфункція.

Структура виявлених антифосфоліпідних антител в I та II триместрах вагітності

I.Б. Венцковская, С.Ст. Леуш, А.С. Загородня

В статье изложены результаты проспективного исследования по изучению наличия антифосфолипидных антител у здоровых первобеременных с анализом дальнейших гестационных осложнений.

Цель исследования: определение циркуляции в сыворотке антител к различным типам фосфолипидов в I и II гестационных триместрах и изучение частоты развития акушерских осложнений в зависимости от этой циркуляции.

Материалы и методы. Проведено определение антител к фосфолипидам в 11–12 и 18–20 нед беременности методом иммуноферментного анализа. В исследование включено 150 первобеременных (11–12 нед) без расстройств репродуктивной функции в анамнезе, повторное исследование выполнено у 148 женщин, поскольку у 2 произошло самопроизвольное прерывание беременности. Вычислен относительный риск развития основных акушерских осложнений у женщин с появлением антител к фосфолипидам во II триместре беременности.

Результаты. При первом обследовании частота выявления антител к фосфолипидам колебалась от 3% до 4%, что соответствует мировым данным о распространенности циркуляции антител в здоровой популяции. Однако уже в 18–20 нед выявлено статистически достоверное увеличение частоты циркуляции антител, главным образом – к фосфатидилсерину (21,6%) и фосфатидилэтанолмину (17,4%). Особенности строения клеточной мембраны состоят в асимметрии расположения фосфолипидов, при которой отрицательно заряженные молекулы, среди которых – фосфатидилсерин и фосфатидилетаноламин, расположены преимущественно во внутреннем слое. Появление антител именно к этим молекулам в динамике беременности является свидетельством их экстернализации, что может быть следствием нарушения нормального функционирования эндотелия. Анализ хода второй половины беременности у пациенток с выявленными субтипами антител продемонстрировал рост относительного риска тяжелой преэклампсии, плацентарной дисфункции и преждевременных родов.

Заключение. 1. Частота выявления антифосфолипидных антител у здоровых первобеременных в I триместре не отличается от данных мировой популяции. 2. Во II триместре беременности зарегистрирован рост частоты выявления антител к фосфатидилсерину (21,6%) и фосфатидилэтанолмину (17,4%). 3. Появление антител к отрицательно заряженным фосфолипидам во II триместре беременности позволяет предположить дестабилизацию эндотелиальных мембран у этих пациенток, что проспективно подтверждается высокой частотой акушерских осложнений у них.

Ключевые слова: антитела к фосфолипидам, антитела к фосфатидилсерину, антитела к фосфатидилетаноламину, эндотелиальная дисфункция.

Сведения об авторах

Венцковская Ирина Борисовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13

Леуш Сергей Станиславович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13

Загородня Александра Сергеевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т. Шевченко, 13; тел.: (050) 687-32-68. E-mail: gyner2007@gmail.com

REFERENCES

1. Загородня О.С. Вплив антифосфоліпідного синдрому на перебіг пологів /О.С. Загородня// Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2014. – № 4. – С. 23–27.
2. Bobba R. A review of the Sapporo and revised Sapporo criteria for the classification of antiphospholipid syndrome. Where do the revised sapporo criteria add value?/ R. Bobba, S. Johnson, A. Davis// J Rheumatol. – 2007. – N 34 (7). – P. 1522-7.
3. Costedoat-Chalumeau N. Pregnancy and antiphospholipid syndrome /N. Costedoat-Chalumeau, V. Leguerm, G. Leroux et al.// Rev Med Interne. – 2012. – N 33 (4). – P. 209-16. doi: 10.1016/j.revmed.2012.01.003
4. Devaux P. Protein involvement in transmembrane lipid asymmetry/ P. Devaux // Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. – 1992. – Vol. 21. – P. 417–439.
- 5.6. Duarte-Garcia A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study /A. Duarte-Garcia, M. Pham, C. Crowson et al.// Arthritis Rheumatol. – 2017. – N 69 – P. 34–45.
6. McNeil H. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies/H. McNeil, C. Chesterman, S. Krilis// Adv. Immunol. – 1991. – Vol. 49. – P. 193–280.
7. Mulla M. Antiphospholipid antibodies induce a pro-inflammatory response in first trimester trophoblast via the TLR4/MyD88 pathway /M. Mulla, J. Brosens, L. Chamley et al. // Am J Reprod Immunol. – 2009. – N 62 (2). – P. 96–111.
- 8.3. Park S. Clinical Application of Revised Laboratory Classification Criteria for Antiphospholipid Antibody Syndrome: Is the Follow-Up Interval of 12 Weeks Instead of 6 Weeks Significantly Useful? /S. Park, S. Jang, C. Park, H. Chi // Biomed Res Int. – 2016. – N 16. – P. 64–75. doi: 10.1155/2016/2641526
9. Pengo V. Confirmation of initial antiphospholipid antibody positivity depends on the antiphospholipid antibody profile/ V. Pengo, A. Ruffatti, T. Del Ross et al.// J Thromb Haemost. – 2013. – N 11 (8). – P. 1527-31. doi: 10.1111/jth.12264.
10. Schroit A. Transbilayer movement of phospholipids in red cell and platelet membrane/ A. Schroit, R. Zwaal// Biochem. Biophys. Acta. – 1991. – Vol. 1071. – P. 313–329.

Статья поступила в редакцию 23.05.2019

Оцінювання цитокінового статусу жінок з невиношуванням вагітності

Н.Я. Скрипченко, І.І. Воробйова, Т.М. Мазур, В.Б. Ткаченко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Під час вагітності виникає унікально новий рівноважний стан між системами специфічного і неспецифічного імунітету матері. Зокрема відбувається запуск цитокінового каскаду, який включає прозапальні та протизапальні фактори впливу. Баланс між цими групами медіаторів визначає характер перебігу і наслідки процесу гестації.

Мета дослідження: визначення співвідношення медіаторів прозапальних та протизапальних реакцій в крові та цервікальному слизі у динаміці гестації у пацієнок з невиношуванням вагітності.

Матеріали та методи. До основної (1-ї) групи увійшли 153 вагітні з невиношуванням. До групи контролю (2-ї) включені 25 відносно здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Визначали концентрацію цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, TNF- α у крові та їхній вміст у цервікальному слизі.

Результати. Клінічна характеристика обстежених жінок продемонструвала, що наслідки попередніх вагітностей на тлі запальних ускладнень генітального та екстрагенітального генезу створюють умови для тривалої персистенції латентної інфекції у порожнині матки та каналі шийки матки з наступним інфікуванням плідного яйця. Ці зміни зумовлюють розвиток імунного дисбалансу у період гестації з подальшим каскадом порушень гомеостазу, які спричиняють розвиток ускладнень вагітності і перинатальної патології. Отже, наявність клінічних симптомів загрози передчасного переривання вагітності відбувається на тлі збільшення концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8, TNF- α та ІЛ-1 β) у сироватці крові. Зменшення концентрації ІЛ-10 у крові жінок з невиношуванням та його вмісту у цервікальному слизі протягом усієї вагітності свідчить про порушення балансу про- і протизапальних цитокінів у бік прозапальних реакцій і порушення місцевої імунної відповіді.

Заключення. У жінок з невиношуванням вже у I триместрі спостерігається прозапальна активність імунної відповіді на системному та локальному рівнях, що є важливим патогенетичним фактором розвитку переривання вагітності у різні терміни гестації.

Ключові слова: невиношування вагітності, прозапальні цитокіни, протизапальні цитокіни.

Незважаючи на стрімкий науково-медичний прогрес, проблема невиношування вагітності не втрачає своєї актуальності, оскільки передчасно переривається кожна десята вагітність. Це зумовлено високою поширеністю абортів, інфекцій, що передаються статевим шляхом, ендокринної патології та ін. [5, 6, 10, 15, 18]. Частота невиношування вагітності у середньому становить від 10 до 35% від загальної кількості вагітностей. Репродуктивні втрати внаслідок невиношування щороку становлять 36–40 тис. ненароджених бажаних дітей. Понад 40% випадків перинатальної патології та смертності пов'язані з передчасними пологами та народженням недоношених дітей з екстремально низькою масою тіла під час народження, смертність яких у 33 рази вища, ніж серед доношених дітей [2, 7, 8, 9, 16, 20].

Під час вагітності виникає унікально новий рівноважний стан між специфічним і неспецифічним імунітетом матері, за якого центральними клітинами імунологічної адаптації вагітної стають лімфоцит та моноцит. Унаслідок функціонального

стану компонентів природного імунітету специфічний імунний профіль може відповідати Th-1 (клітинному, запальному) або Th-2 (гуморальному, протизапальному) шляху відповіді, а співвідношення цих компонентів визначає клінічний перебіг вагітності та її наслідки [19].

Матково-плацентарні тканини жінки мають складну цитокінову активність, а лейкоцитарні та нелейкоцитарні клітини здатні продукувати безліч цитокінів. Їхня присутність відіграє важливу роль у модуляції імунної відповіді і до інфекцій, і під час гестації. Для успішної імплантації необхідно встановлення Th-2-оточення, тоді як Th-1-цитокіни пов'язані з втратою вагітності і безплідністю [1].

Запалення належить до числа найбільш поширених типів патологічних процесів в організмі людини разом з гіпоксією і стресом. Захисна роль запалення незаперечна: без нього залишалися б нерозпізнаними небезпечні місцеві процеси, відбувалася б генералізація інфекцій, що призводять до сепсису та шоку, а за наявності травм не відновлювалися б пошкоджені тканини. Незалежно від властивостей пошкоджувального агента відповідь тканини або органу однотипова, а її інтенсивність визначається як масштабами і місцем первинного пошкодження, так і реактивністю індивіда, співвідношенням процесів вродженого та набутого імунітету [17].

Основні етапи розвитку запальної відповіді знаходяться під контролем прозапальних цитокінів, що продукуються нейтрофільними гранулоцитами, макрофагами, Т-клітинами. Вони необхідні для елімінації патогену з організму шляхом надходження у вогнище інфекції нейтрофільних гранулоцитів, макрофагів, компонентів комплементу та запуску їхньої фагоцитарної та бактерицидної активності. Цитокіни у період гестації відповідають за імплантацію, інвазію трофобласта, децидуалізацію, розвиток плаценти та імунотолерантність. Захисна роль прозапальних цитокінів проявляється під час їхньої локальної дії у вогнищі запалення. Навпаки, генералізована їх продукція є причиною розвитку пошкоджень на органному і тканинному рівнях. Ця активація є початковою ланкою у патогенезі ураження ендотелію, синтезу антифосфоліпідних антитіл і молекул адгезії з подальшим розвитком тромбофілії та плацентарної недостатності під час вагітності [4, 11].

Підґрунтям системної запальної реакції є запуск цитокінового каскаду, який включає, з одного боку, прозапальні, а з іншого – протизапальні цитокіни. Баланс між цими двома групами медіаторів багато у чому визначає характер перебігу і результат процесу гестації [12].

Цитокіни є низькомолекулярними глікопротеїнами і мають широкий спектр біологічних ефектів. Їх продукують практично всі ядерні клітини організму, але основним джерелом є моноцити, нейтрофільні гранулоцити, Т-хелпери та макрофаги. Постійного запасу цитокінів в організмі не існує. Їхня продукція регулюється дією шкідливого чинника на рівні транскрипції генів. Ефект цитокінів реалізується шляхом взаємодії зі специфічними клітинними рецепторами, що зумовлює передачу внутрішньоклітинного сигналу і експресію цілої низки генів [14].

Основними цитокінами є ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, TNF- α . Вони виконують найважливіші функції у період запуску запального процесу: активують лейкоцити та ендотеліальні

Таблиця 1

Перенесені інфекційні захворювання в обстежених жінок, абс. число (%)

Група жінок	n	Розподілення за захворюваннями					
		Кір	Вітряна віспа	Краснуха	ГРВІ	Ангіна	Пневмонія
1-а	153	48 (32,3)*	33 (22,6)	38 (27,4)*	131 (73,4)*	60 (47,5)*	18 (11,3)
2-а	25	3 (10,0)	5 (16,6)	2 (6,7)	10 (33,3)	3 (10,0)	1 (3,9)

Примітка. * – Достовірність різниці щодо здорових вагітних, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Частота деяких інфекцій в обстежених жінок, абс. число (%)

Група жінок	n	Розподілення за видом інфекції					
		Токсоплазмоз	Простий герпес 1-го та 2-го типів	Цитомегалія	Хламідіоз	Уреаплазмоз	Мікоплазмоз
1-а	53	93 (75,0)*	108(87,1)*	78 (62,9)*	67 (54,0)	47 (37,9)	33 (26,6)
2-а	25	3 (10,0)	5 (16,7)	3 (10,0)	–	–	–

Примітка. * – Достовірність різниці щодо здорових вагітних, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Дані про гінекологічні захворювання в обстежених жінок, абс. число (%)

Група жінок	n	Розподілення жінок за видом гінекологічної патології						
		Ерозія шийки матки	Хронічний аднексит	Вагініт	Пухлини яєчників	Безплідність	Ендометріоз	Полікістоз яєчників
1-а	153	23 (15,0)	40 (32,3)*	22 (14,4)	5 (4,0)	23 (15,0)	4 (3,2)	7 (5,7)
2-а	25	1 (3,3)	2 (6,7)	3 (10,0)	–	–	–	–

Примітка. * – Достовірність різниці щодо здорових вагітних, $p < 0,05$.

клітини, збільшують цитотоксичність фагоцитів та адгезивні властивості лейкоцитів. Ці медіатори беруть участь у розвитку запальної та імунної відповіді при багатьох захворюваннях інфекційної та неінфекційної природи. TNF- α сприяє міграції лейкоцитів у зону запалення та їхній дегрануляції, призводить до розвитку тканинних пошкоджень, а також активує індуктори апоптозу (каспази і цистеїнові протеази) [3].

Вважають, що невиношування вагітності значною мірою асоціюється із запальними процесами, клінічний перебіг яких опосередкований співвідношенням цитокінів із запальною та проти-запальною дією. Важливим фактором є визначення цитокинового профілю у жінок з невиношуванням у динаміці вагітності.

Мета дослідження: визначення співвідношення медіаторів прозапальних та протизапальних реакцій у крові та цервікальному слизі у динаміці гестації у пацієнок з невиношуванням вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 178 вагітних, які перебували під спостереженням у клініках ДУ «Інститут ПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМНУ» протягом 2015–2017 рр. До основної (1-ї) групи увійшли 153 вагітні з невиношуванням. До групи контролю (2-ї) включено 25 відносно здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності і необтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, з одними та більше фізіологічними пологами в анамнезі. Усі учасниці дослідження були мешканками України, білої раси.

Концентрацію цитокінів IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (за допомогою FAC Scan Decton Dickinson, USA та Multiscan Plus, Фінляндія). Вірогідність різниці абсолютних величин ознак встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента. За вірогідну визнавали різницю $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено клініко-статистичний аналіз особливостей соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу для визначення предикторів невиношування вагітності. За віком

групи обстежених жінок не мали статистичної розбіжності ($p > 0,05$). Найбільша кількість жінок була у віці 26–30 років (майже третина всіх вагітних).

Жінки із загрозою передчасних пологів частіше хворіли на дитячі інфекційні захворювання, а також такі інфекційні захворювання, як гостра респіраторна вірусна інфекція, ангіна, пневмонія (табл. 1).

У дорослому віці жінки 1-ї групи (невиношування вагітності) частіше хворіли на респіраторні недуги ($p < 0,05$). При цьому рецидивні хронічні тонзиліти діагностували у 57 (37,3%) жінок, 51 (33,3%) з них перенесла тонзилектомію. Тобто вагітність у цих жінок настала на тлі порушеного імунного стану.

Частота виявлення деяких інфекцій у вагітних 1-ї групи була суттєво вищою, ніж у вагітних групи контролю; $p < 0,05$ (табл. 2).

Негативний вплив інфекційного чинника на перебіг вагітності на сьогодні ні в кого не викликає сумніву. За наявності у крові вагітних IgG та IgM до герпесу та цитомегаловірусу приблизно у чверті випадків виникають такі ускладнення, як утробне інфікування, багатоводдя, мимовільне переривання вагітності (у тому числі передчасні пологи), плацентарна недостатність, гіпотрофія плода, мертвонародження [13].

Соматичні захворювання зареєстровані у 80 (52,3%) жінок 1-ї групи (основної):

- вегетосудинна дистонія – у 34 (22,2%),
- хронічний гастрит – у 19 (12,4%),
- хронічний пієлонефрит – у 9 (5,9%),
- жовчнокам'яна хвороба – у 5 (3,3%),
- хронічний холецистит – у 13 (8,5%).

У минулому гінекологічні захворювання перенесли 98 (64,0%) жінок з невиношуванням вагітності. Запальні процеси матки та придатків виявляли у 73 (47,7%), ерозію шийки матки – у 53 (34,6%), вагініт – у 72 (47,0%). Безплідність в анамнезі відзначили 45 (29,4%) жінок 1-ї групи (табл. 3).

Загальна кількість жінок, у яких відбулися мимовільні аборти, – 76 (49,7%). У 34 (22,2%) вагітних було 2 мимовільних переривання вагітності, у 4 (2,6%) – 3 та більше. У 35 (22,9%) жінок вагітність перервалася до 12 тиж гестації, у 38 (5,0%) – з 13 до 22 тиж включно; у 45 (5,99%) жінок від-

Таблиця 4

Концентрація інтерлейкінів у сироватці крові, М±m (пг/мл)

Цитокіни	Концентрація цитокінів у крові в обстежених вагітних за триместрами					
	I триместр		II триместр		III триместр	
	1-а група	2-а група	1-а група	2-а група	1-а група	2-а група
IL-6	57,3±17,3	21,1±9,2	83,2±13,6*	13,4±3,0	87,4±19,8*	16,6±1,4
IL-8	168,1±25,0*	33,1±4,4	187,3±33,5*	34,2±13,2	192,9±28,1*	39,3±6,5
IL-10	3,3±0,4*	8,5±1,3	3,8±0,8*	11,7±1,4	2,8±0,7*	9,0±1,8
TNF-α	68,6±23,9	40,1±11,7	92,7±23,2*	41,7±14,6	155,3±39,1*	28,6±5,3
IL-1β	79,8±13,1*	22,3±7,1	87,4±17,1*	67,8±12,3	107,4±26,5*	25,0±5,7

Примітки: * – відмінність від показника контрольної групи (p<0,001); * – відмінність від показника контрольної групи (p<0,05).

Таблиця 5

Концентрація інтерлейкінів у цервікальному слизі у динаміці вагітності в обстежених вагітних, М±m (пг/мл)

Показник	Значення показника вмісту інтерлейкінів у цервікальному слизі за триместрами					
	I триместр		II триместр		III триместр	
	1-а група	2-а група	1-а група	2-а група	1-а група	2-а група
IL-6	230,3±25,5*	15,2±1,9	257,2±55,2*	30,3±3,8	320,8±47,6*	24,1±5,7
IL-8	1376,6±129,7*	147,4±27,6	1390,4±259,9*	170,9±37,8	1450,9±292,6*	220,2±56,5
IL-10	6,2±2,1*	25,6±2,9	6,7±1,4*	12,8±2,5	5,2±1,1*	11,3±1,9
TNF-α	88,5±11,6*	23,4±5,9	100,2±31,9*	22,7±5,5	121,7±35,7*	29,5±7,9
IL-1β	48,3±12,0	25,7±8,8	70,1±16,8*	22,8±9,7	77,9±20,9*	24,6±6,7

Примітки: * – відмінність від показника контрольної групи (p<0,001); * – відмінність від показника контрольної групи (p<0,05).

булося мимовільне переривання вагітності як у ранні, так і в більш пізні терміни вагітності.

У 98 (64,0%) жінок основної групи попередні вагітності закінчилися пологами в строк, у 31 (20,3%) – передчасними пологами та у 17 (11,1%) жінок в анамнезі були як передчасні пологи, так і строкові. Ранні передчасні пологи (від 22 до 28 тиж) спостерігалися у 16 (10,5%) жінок, пізні передчасні пологи (від 28 до 36 тиж) – у 32 (20,9%) обстежених.

Ускладнення попередніх вагітностей на тлі запальних захворювань генітального та екстрагенітального генезу могли створити умови для тривалої персистенції латентної інфекції, у тому числі у порожнині матки і каналі шийки матки з наступним інфікуванням плідного яйця. Це може спричинити розвиток гормонального дисбалансу, який призводить до виникнення ускладнень перебігу вагітності і перинатальних втрат.

Результати проведених досліджень свідчать про досить високий рівень запальних ускладнень у жінок 1-ї групи та визначають необхідність встановлення часу виникнення надмірної прозапальної відповіді у жінок груп високого ризику невиношування вагітності. Це дасть можливість удосконалити систему профілактики передчасного переривання вагітності у жінок груп високого ризику.

Під час виконання досліджень проведено визначення рівнів прозапальних (IL-6, IL-8, TNF-α та IL-1β) та протизапального (IL-10) цитокінів у сироватці крові і цервікальному слизі жінок груп спостереження у динаміці вагітності за триместрами до 36-го тижня включно.

Результати визначення концентрації цитокінів у сироватці крові в обстежених жінок представлені у табл. 4.

Синтез прозапальних цитокінів на системному рівні може стимулювати вогнище запального процесу як у жіночих статевих органах, так і екстрагенітальної локалізації.

Аналіз концентрації IL-6 у сироватці крові засвідчив, що у I триместрі показники між групами спостереження не відрізняються, але відзначається вірогідне підвищення показника у жінок з невиношуванням протягом II та III триместрів вагітності.

Серед прозапальної групи цитокінів аналогічну динаміку вмісту у сироватці крові відзначено у TNF-α – достовірне збільшення концентрації протягом вагітності, також виключаючи I триместр.

Визначення концентрації IL-8 та IL-1β продемонструвало суттєве збільшення концентрації цих показників у жінок з невиношуванням (1-а група) порівняно з такими в групі контролю. Причому це відбувається протягом усієї вагітності, починаючи з I триместра.

Отже, наявність клінічних симптомів загрози передчасного переривання вагітності відбувається на тлі збільшення концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові. Прозапальний IL-1, зокрема, є центральним медіатором локальних та системних запальних реакцій. Його транскрипцію стимулюють ліпосахариди клітинної стінки бактерій, компоненти комплементу та інші цитокіни. На ранніх термінах вагітності певна концентрація IL-1 є необхідною умовою нормальної імплантації, оскільки забезпечує адгезивні властивості трофобласта. Проте після завершення процесу імплантації у фізіологічних умовах відбувається зниження концентрації IL-1, що й підтверджено під час дослідження у вагітних контрольної групи. Провідним стимулятором надмірного утворення IL-1 є ліпосахариди клітинної стінки, тому хронічний запальний процес будь-якої локалізації може стати причиною такого цитокінового дисбалансу. При цьому головним результатом дії IL-1 є ініціація та посилення синтезу простагландинів та, як наслідок, – розвиток пологової діяльності.

IL-6 також належить до прозапальних цитокінів, які можуть мати трофобластичне походження. Разом зі всіма властивостями прозапальних інтерлейкінів, що включають активацію арахідонового каскаду, регуляцію гомеостазу, IL-6 здатний підвищувати експресію рецепторів до окситоцину на клітинах міометрія, посилюючи індуковану простагландінами передчасну пологову діяльність. Доведеним фактом є зв'язок між активністю утворення IL-6 та синтезом С-реактивного білка.

Це є важливими патогенетичними моментами розвитку переривання вагітності. Відмінності IL-6 від IL-1 є час їхнього максимального утворення та піки вмісту. IL-1 належить до ранніх прозапальних цитокінів.

Загальновідомо, що фізіологічному перебігові вагітності притаманна відносна імуносупресія, яка на рівні цитокинового балансу проявляється домінуванням протизапального ІЛ-10. Він бере участь у підготовці ендометрія до імплантації, забезпечує локальну імуносупресію шляхом обмеження активності нормальних кілерів, макрофагів, експресії рецепторів стероїдних гормонів.

Як продемонстрували результати статистичного аналізу отриманих даних, зменшення концентрації у крові протизапального цитокіну ІЛ-10 у жінок з невиношуванням (1-а група) майже у 3 рази щодо показників групи контролю (2-а група) протягом усієї вагітності свідчить про зсув балансу про- і протизапальних цитокинів у бік надмірної активності прозапальних реакцій на системному рівні.

Результати визначення рівня цитокинів у цервікальному слизі в обстежених жінок представлені у табл. 5.

Визначення вмісту цитокинів Th-1-типу у цервікальному слизі продемонструвало вірогідне його підвищення у жінок з невиношуванням (1-а група) протягом усієї вагітності, за включенням ІЛ-1 β у I триместрі гестації. Слід зазначити, що концентрація ІЛ-6 і ІЛ-8 у цервікальному слизі значно перевищує таку у сироватці крові обстежених жінок даної групи спостереження. Це свідчить про більш виражену місцеву прозапальну активність за рахунок процесів, що регулюються ІЛ-6 та ІЛ-8, внаслідок чого відбуваються структурні зміни шийки матки, та підвищену чутливість рецепторів до гормональних впливів.

Отримані результати свідчать, що перебіг вагітності у жінок з невиношуванням відбувається на тлі значного збільшення вмісту прозапальних цитокинів у цервікальному слизі.

Оценка цитокинового статуса женщины с невынашиванием беременности

Н.Я. Скрипченко, И.И. Воробьева, Т.Н. Мазур, В.Б. Ткаченко

При беременности возникает уникально новое равновесное состояние между системами специфического и неспецифического иммунитета матери. В частности, происходит запуск цитокинового каскада, который включает провоспалительные и противовоспалительные факторы влияния. Баланс между этими двумя группами медиаторов определяет характер течения и исход процесса гестации.

Цель исследования: определение роли медиаторов провоспалительных и противовоспалительных реакций в динамике гестации у пациенток с невынашиванием беременности.

Материалы и методы. В основную (1-ю) группу вошли 153 беременные с невынашиванием. В группу контроля (2-ю) включены 25 относительно здоровых женщин с физиологическим течением беременности. Определяли концентрацию цитокинов ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, TNF- α в крови и их содержание в цервикальной слизи методом твердофазного иммуоферментного анализа.

Результаты. Последствия предыдущих беременностей на фоне воспалительных осложнений генитального и экстрагенитального генеза создают условия для длительной персистенции латентной инфекции, в том числе в полости матки и канале шейки матки с последующим инфицированием плодного яйца, и способствуют развитию иммунного дисбаланса в период гестации, который приводит к возникновению каскада нарушений гомеостаза с развитием осложнений течения беременности и перинатальной патологии. Таким образом, наличие клинических симптомов угрозы преждевременного прерывания беременности происходит на фоне увеличения концентрации провоспалительных цитокинов (ІЛ-6, ІЛ-8, TNF- α и ІЛ-1 β) в сыворотке крови. Уменьшение концентрации ІЛ-10 у женщины с невынашиванием относительно таковой у беременных группы контроля в течение всей беременности в крови и его содержания в цервикальной слизи свидетельствует о нарушении баланса про- и противовоспалительных цитокинов в сторону провоспалительных реакций и нарушении местного иммунного ответа.

Заключение. У женщин с невынашиванием уже в I триместре наблюдается провоспалительная активность иммунного ответа на локальном и системном уровнях, что является важным фактором развития прерывания беременности в разные сроки гестации.

Ключевые слова: невынашивание беременности, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины.

Зменшення концентрації протизапального цитокіну ІЛ-10 у жінок з невиношуванням стосовно такого у вагітних групи контролю протягом усієї вагітності свідчить про порушення балансу про- і протизапальних цитокинів у бік прозапальних реакцій на місцевому і загальному рівнях.

ВИСНОВКИ

У жінок з невиношуванням вагітності встановлено достовірне односпрямоване підвищення вмісту прозапальних цитокинів як у сироватці крові, так і у цервікальному слизі в динаміці вагітності. Підвищення продукції цитокинів Th-1-типу свідчить про більш виражену місцеву прозапальну активність за рахунок процесів, що регулюються ІЛ-6 та ІЛ-8.

Оцінювання результатів дослідження ІЛ-10 (цитокіну Th-2-типу) виявило зниження його вмісту у жінок з невиношуванням як у сироватці крові, так і в слизі каналу шийки матки. Зменшення концентрації протизапального цитокіну ІЛ-10 у жінок з невиношуванням майже у 3 рази щодо показників групи контролю протягом усієї вагітності свідчить про зсув балансу про- і протизапальних цитокинів у бік прозапальних реакцій.

Порушення імунного профілю жінок з невиношуванням вагітності призводить до збільшення продукції простагландинів та їхнього впливу на біометрії – з одного боку, а з другого – спричинюють збій у роботі рецепторів до гормонів із розвитком структурних змін шийки матки.

Ураховуючи отримані результати, профілактика переривання вагітності у жінок з невиношуванням повинна починатися з ранніх термінів гестації.

Evaluation of the cytokin status of women with miscarriage

N. Skrypchenko, I. Vorobyova, T. Mazur, V. Tkachenko

During pregnancy, a unique new equilibrium state appears between the systems of the specific and nonspecific mothers immunity. Besides, the cytokine cascade is launched, which includes proinflammatory and anti-inflammatory factors of influence. The balance between these two groups of mediators determines the nature of the course and outcome of the gestation process.

The objective: to determine the role of mediators of pro-inflammatory and anti-inflammatory reactions of gestation intercourse in patients with miscarriage.

Materials and methods. The main group (the first group) was made up of 153 pregnant women with miscarriage. The control group (the second group) consisted of 25 relatively healthy women with a physiological course of pregnancy and a complicated obstetric and gynecological anamnesis, with one and more physiological births in anamnesis. The concentration of cytokines ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, TNF- α in the blood and their content in cervical mucus by solid-phase immune-enzyme analysis was determined.

Results. Consequences of previous pregnancies having a background of inflammatory complications of genital and extragenital genesis create conditions for long-term persistence of latent infection, including in the uterine cavity and cervical canal, followed by infection of the fetus, and contribute to the development of immune imbalance during gestation, which leads to a cascade of homeostasis disorders with the development of complications of the pregnancy intercourse and perinatal pathology. Thus, the presence of clinical symptoms of the threat of premature abortion occurs in the context of an increase in the concentration of proinflammatory cytokines (ІЛ-6, ІЛ-8, TNF- α and ІЛ-1 β) in serum. Reducing the concentration of ІЛ-10 in non-pregnant women, relative to such in control group, throughout the entire pregnancy in the blood and its content in cervical mucus indicates a violation of the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in the direction of pro-inflammatory reactions and violation of the local immune response.

Conclusions. In women with a loss in the first trimester there is a pro-inflammatory activity of the immune response, which is an important pathogenetic factor in the development of abortion in different gestational periods.

Key words: miscarriage, proinflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines.

Сведения об авторах

Скрипченко Наталия Яковлевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-59. E-mail: skripchenko.nataliya@gmail.com
ORCID 0000-0003-2849-8499

Воробьева Ирина Ивановна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-59. E-mail: doctor.irina.v@gmail.com
ORCID 0000-0002-6836-5845

Мазур Тарас Николаевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-59. E-mail: tarasmazur1978@gmail.com

Ткаченко Виктория Борисовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.Н. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-80-59. E-mail: mdviktoriitkachenko@gmail.com
ORCID 0000-0001-6622-9324

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ганковская О.А. Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета на уровне слизистых оболочек при патологии инфекционного генеза: Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. – 300 с.
2. Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / С.И. Жук, Я. Калинка, В.М. Сидельникова // Здоровье Украины. – 2017. – № 5/1. – С. 35.
3. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. – СПб.: «Наука», 2006. – 261 с.
4. Лебедева О.П., Пахомов С.П., Калущий П.В., Карпов П.А., Чурносоев М.И., Попов В.Н. Роль Толл-подобных рецепторов врожденного иммунитета в развитии акушерской и гинекологической патологии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 1. – С. 19–26.
5. Alijotas-Reig J., Llubra E., Gris J.M. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. Placenta. 214; 35:241–248. PubMed Cross Ref Google Scholar.
6. Ashton S., Whitley G., Dash P. et al. Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions // ArteriosclerThromb Vase Biol, 2005, 1: 102-108. PubMed Cross Ref Google Scholar.
7. Azizieh F.Y., Raghupathy R.G. Tumor necrosis factor- α and pregnancy complications: a prospective study. Med PrincPract. 2015; 24:165–170. Pub Med Cross Ref Google Scholar.
8. Brogin-Moreli J., CirinoRuocco A.M., Vernini J.M., Rudge M.V., Calderon I.M. Interleukin 10 and tumor necrosis factor-alpha in pregnancy: aspects of interest in clinical obstetrics. Obstet Gynecol. 2012; 23:72-74. Google Scholar.
9. Cetrone M., Parisi G., Tricarico D., Pierri C.L., Bossis F., Punzi G., De Grassi A. Molecular modeling of antibodies for the treatment of TNF α -related immunological diseases. Pharmacol Res Perspect. 2016; 4:e00197. doi: 10.1002/prp2.197 Pub Med Pub Med Central Cross Ref Google Scholar.
10. Cheng S.B., Sharma S. Interleukin-10: a pleiotropic regulator in pregnancy. Am J ReoprodImmuno. 2015; 73:487–500. Cross Ref Google Scholar.
11. Choi S.J., Jung S.H., Eom M., Han K.H., Chung I.B., Kim S.K. Immunohistochemical distribution of toll-like receptor 4 in preterm human fetal membrane // J Obstet Gynaecol Res. - 2012. – №38(1). – P. 108-112.
12. Grimstad F., Krieg S. Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss // J Assist Reprod Genet. – 2016. – № 33 (7):833-847.
13. Moço N.P., Martin L.F., Pereira A.C., Poletini J., Peraçoli J.C., Coelho K.I., da Silva M.G. Gene expression and protein localization of TLR-1, -2, -4 and -6 in amniochorion membranes of pregnancies complicated by histologic chorioamnionitis // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2013. – № 171 (1). – P. 12–17.
14. Mor G., Kwon J. Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2015. – № 213 (4). – S. 131.
15. Moreli J.B., Corrêa-Silva S., Damasceno D.C., Sinzato Y.K., Lorenzon-Ojea A.R., Borbely A.U. Changes in the TNF-alpha/IL-10 ratio in hyperglycemia-associated pregnancies. Diabetes Res ClinPract. 2015; 107:362–369. PubMed Cross Ref Google Scholar
16. Yuan J., Li J., Huang S.Y., Sun X. Characterization of the subsets of human NKT-like cells and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. J ReprodImmuno. 2015; 110:81–88. PubMed CrossRef Google Scholar
17. Schatz F., Kayisli U.A., Vatandaslar E., Ocak N. Toll-like receptor 4 expression in decidual cells and interstitial trophoblasts across human pregnancy // Am J Repr Immun. – 2012. – Vol. 68. – P. 146–153.
18. Skorpen C.G., Hoelzenbein M., Tincani A., Fischer-Betz R., Elefant E., Chambers C. et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016; 75:795–810. Cross Ref Google Scholar
19. Subramaniam A., Abramovici A., Andrews W.W., Tita A.T. Antimicrobials for preterm birth prevention: an overview // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 2012. – P. 157–159.
20. Winger E.E., Reed J.L., Ashoush S., El-Touky T., Ahuja S., Taranisi M. Degree of THF- α /IL-10 cytokine elevation correlates with IVF success rates in women undergoing treatment with adalimumab (Humira) and MG. Am J ReprodImmuno. 2011; 65:610–618. Pub Med Cross Ref Google Scholar.

Статья поступила в редакцию 30.05.2019

Лабораторна оцінка етіології патологічних вагінальних виділень

О.А. Бурка^{1,3}, Т.М. Тутченко^{2,3}

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

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМНУ», м. Київ

³МЛ ДІЛА, м. Київ

Патологічні вагінальні виділення (ПВВ) є однією з найпоширеніших скарг у жінок різного віку. Сьогодні гінекологи все частіше стикаються з проблемою, коли за відсутності лабораторного підтвердження вульвовагінального кандидозу, бактеріального вагінозу та ППСШ жінки пред'являють скарги на дискомфорт, зумовлений вагінальними виділеннями.

Причинами ПВВ можуть бути як інфекційні, так і неінфекційні процеси і їхнє поєднання. У статті проведено аналіз складності діагностики причин появи ПВВ, продемонстровано, яким чином застосування адекватного обсягу сучасних лабораторних методів діагностики у поєднанні з розумінням багатогранності складових запального процесу відіграє вирішальну роль у з'ясуванні етіології ПВВ і виборі оптимальної лікувальної тактики.

Ключові слова: патологічні вагінальні виділення, вагінальна мікробіота, вульвовагінальний кандидоз, бактеріальний вагіноз, аеробний вагініт, цитолітичний вагіноз.

Патологічні вагінальні виділення (ПВВ) найбільш часто асоціюються з інфекційно-запальним ураженням статевих органів:

- вульвовагінітами
- цервіцитами
- ендометритом
- сальпінгоофоритом
- поєднаною патологією.

Проте ПВВ є симптомом не лише інфекційної патології жіночого статевого тракту, а й проявом порушення вагінальної мікрофлори та патологічних станів слизової оболонки піхви і шийки матки, зумовлених екзо- та ендогенними неінфекційними чинниками (мал. 1).

Відповідно до керівництва IUSTI 2018 з менеджменту ПВВ до їхніх найпоширеніших причин належать:

- бактеріальний вагіноз (БВ)
- аеробний вагініт (АВ)
- вульвовагінальний кандидоз (ВВК)
- трихомоніаз (Т) [1].

Хламідійний та гонококовий цервіцит можуть призводити до клінічно значущих ПВВ [1].

Певні, пов'язані з віком та гормональним фоном, транзиторні стани також можуть бути джерелом ПВВ: велика ектопія циліндричного епітелію, атрофічні стани слизової оболонки піхви тощо [1].

Незважаючи на детально описані характерні особливості виділень та супутніх симптомів різних етіологічних факторів (таблиця), вони часто бувають недостатньо вираженими та специфічними.

Як подолати труднощі у діагностиці причин появи ПВВ?

Сьогодні гінекологи все частіше стикаються з проблемою, коли за відсутності лабораторного підтвердження вульвовагінального кандидозу, бактеріального вагінозу та ППСШ



"European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge." Int J STI & AIDS 29 (2018)

Мал. 1. Причини патологічних вагінальних виділень



Мал. 2. Складові вагінальної мікробіоти

жінки пред'являють скарги на дискомфорт, викликаний вагінальними виділеннями [1, 2, 3].

Під час діагностики причин появи ПВВ обов'язково слід урахувати взаємопов'язані фактори стану вагінальної мікрофлори і слизової оболонки піхви [4].

Застосування адекватного обсягу сучасних лабораторних методів діагностики у поєднанні з розумінням багатогранності складових запального процесу відіграє вирішальну роль у з'ясуванні етіології ПВВ і виборі оптимальної лікувальної тактики.

Вагінальна мікрофлора і фактори, які на неї впливають

Вагінальна мікрофлора (мікробіота) є складною динамічною екосистемою. Вона включає у себе нормальну/резидентну флору, яка, у свою чергу, поділяється на облігатну та факультативну. За певних фізіологічних станів до складу вагінальної мікробіоти входить транзиторна флора. Набута флора може бути представлена умовно-патогенними та облігатно-патогенними мікроорганізмами (мал. 2) [5].

На стан і склад вагінальної мікробіоти впливає велика кількість ендогенних та екзогенних факторів, які підлягають або не підлягають модифікації (мал. 3).

Як відомо, домінуючим мікроорганізмом вагінального мікробіому є різні види лактобактерій (*Lactobacillus* spp.): *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus jensenii*. У значно меншій кількості у нормі наявні інші види: *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridians*, *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia* [5].

Склад вагінальної мікробіоти здорової жінки може мати особливості залежно від фази менструального циклу і вікового періоду [5, 6].

Оптимальна кількість та видовий склад лактобактерій забезпечує кислотність вагінального секрету у межах 4–4,5, формування бар'єра для фіксації умовно-патогенної та патогенної флори до вагінальних епітеліоцитів, бере участь у низці імунних механізмів [5, 7].



Мал. 3. Фактори, що впливають на склад вагінальної мікробіоти

Склад мікробіому міцно взаємопов'язаний зі станом слизової оболонки піхви, який залежить, у першу чергу, від рівнів статевих гормонів, зокрема естрогенів. Останні стимулюють проліферацію багатошарового плаского епітелію і продукцію у поверхневих клітинах глікогену, який є субстратом для життєдіяльності лактобактерій [5, 8].

Порушення співвідношення резидентної та факультативної флори (дисбіоз) на тлі пограничних змін слизової оболонки піхви, зумовлених переважно гормональним дисбалансом, може проявлятися ПВВ. Крім того, вагінальний дисбіоз збільшує вірогідність розвитку умовно-патогенної флори, колонізації облігатно-патогенною флорою. Нещодавно отримані дані про можливий вплив домінування певних видів факультативної вагінальної флори на персистенцію вірусу папіломи людини та його канцерогенний потенціал [9, 10].

Бактеріальний вагіноз – поширена (у 5–15% представників європеїдної раси) причина появи ПВВ у жінок репродуктивного і перименопаузального віку [1]. БВ характеризується надмірним розвитком анаеробних мікроорганізмів (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus* spp.), що призводить до заміщення лактобактерій і підвищення рН [1].

БВ може розвиватись і регресувати спонтанно. Незважаючи на те що БВ не належить до ІПСШ, його перебіг залежить від сексуальної активності жінки. У рецидивуванні БВ вірогідно певну роль відіграє формування біологічних плівок за участю *Gardnerella vaginalis* та інших факультативних мікроорганізмів [11].

Діагностика БВ включає визначення рН вагінальних виділень і мікроскопію вагінальних виділень, проте найбільш показовим методом, особливо при неklasичному клінічному перебігу, є кількісне визначення складу мікрофлори піхви методом полімеразної ланцюгової реакції – ПЛР (далі «Діагностика бактеріального вагінозу»), яка дозволяє оцінити співвідношення лактобактерій, факультативної і умовно-патогенної флори (див. таблицю).

Аеробний вагініт (десквамативний запальний вагініт) – поширений вагінальний дисбіоз, симптомами якого є гно-

еподібні виділення, поєднання атрофічних та запальних змін слизової оболонки піхви. Часто має інтермітуючий перебіг, характерні рецидиви після лікування [1, 2]. Зазначені зміни розвиваються на тлі зменшення кількості лактобактерій, підвищення рН і домінування аеробної факультативної флори – *Escherichia coli*, group B streptococci, *Staphylococcus aureus* та ін. [12]. Поки що невідомо, чи є АВ патологією інфекційного походження чи запальним процесом, на тлі якого розвивається дисбіоз. Як і при БВ, у первинній діагностиці АВ застосовують визначення рН та мікроскопію вагінальних виділень. Найбільш інформативними у діагностиці АВ є молекулярні методи, підґрунтям яких є ампліфікація нуклеїнових кислот (далі «Діагностика бактеріального вагінозу»), які демонструють співвідношення лактобактерій, факультативної і умовно-патогенної флори. Рутинне застосування культуральних (бакпосів) методів не рекомендовано для діагностики АВ, проте вони можуть використовуватись з метою визначення чутливості до антибіотиків [1].

Цитолітичний вагіноз (ЦВ) – вагінальний дисбіоз, який характеризується надмірним розмноженням лактобактерій, лізисом вагінального епітелію і зниженням рН [13]. Клінічні прояви ЦВ можуть бути дуже схожими на вульвовагінальний кандидоз (свербіж, дискомфорт, поверхнева диспареунія, ясні білі), що часто є причиною неефективного лікування. Характерною клінічною ознакою ЦВ є збільшення проявів у другій фазі менструального циклу. Відсутність надмірної кількості факультативної флори у результатах молекулярного дослідження у поєднанні з великою кількістю лактобактерій дозволяє виключити діагноз ВВК, БВ і АВ на користь ЦВ [13, 14].

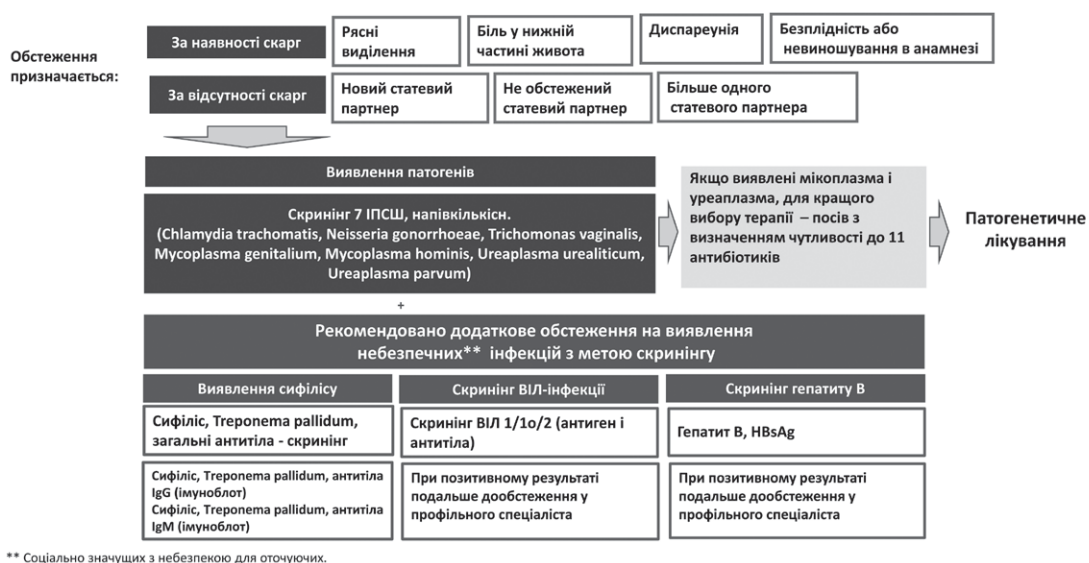
Отже, у діагностиці вагінальних дисбіозів (АВ, БВ), а також у їхній диференціальній діагностиці з неінфекційними вагінозами (ЦВ) вирішальне значення мають молекулярні методи діагностики.

Визначення вагінального рН також має велике значення, особливо на початкових етапах діагностики, визначаючи напрямки подальших досліджень [15]. Опис клітин вагінального епітелію у мікроскопії вагінальних виділень надає інфор-

Клініко-лабораторна діагностика причин ПВВ, пропозиції МЛ ДІЛА

	Причини патологічних вагінальних виділень				
	Вульвовагінальний кандидоз	Цитолітичний вагіноз	Бактеріальний вагіноз	Аеробний вагініт	ІПСШ
Клінічні особливості	Свербіж, поверхнева диспареунія, гіперемія і набряк слизової оболонки, виділення, схожі на сир	Клініка схожа на кандидоз, кремоподібні виділення, збільшення симптомів у II фазу	Водяністі виділення, часто зі специфічним запахом, немає ознак запалення слизової оболонки	Гноєподібні виділення, гіперемія, набряк, ульцерація слизової оболонки, пекучий біль, поверхнева диспареунія	Залежно від збудника. Трихомоніаз – зелені/білі/сірі піністі виділення, гіперемія, набряк, поверхнева диспареунія
рН (N-4-4,5)	↓ або N	↓↓	↑	↑	↑ або N
Мікроскопія	Спори і псевдоміцелії	Цитоліз Багато лактобацил, поверхневих клітин «Псевдоключові клітини»	Ключові клітини, Мало лейкоцитів, <i>Gardnerella vaginalis</i>	Переважає аеробної флори за відсутності <i>Gardnerella vaginalis</i> , токсичні лейкоцити, багато незрілих парабазальних клітин	Залежно від збудника
Спеціальні методи	Бакпосів на грибову флору (рід <i>Candida</i>) з антимікотикограмою Бакпосів на грибову флору з визначенням 42 видів і чутливістю до антимікотичних препаратів	Скринінг/діагностика бактеріального вагінозу – велика кількість лактобактерій, кількість умовно-патогенної флори у нормі	Діагностика бактеріального вагінозу – домінування <i>Gardnerella vaginalis</i> та/або <i>Atopobium Vaginae</i> , зменшення кількості лактобактерій	Діагностика бактеріального вагінозу – переважає аеробної флори на тлі зниження кількості лактобактерій. <i>Gardnerella vaginalis</i> та <i>Atopobium Vaginae</i> – відсутні або у невеликій кількості	Скринінг 7 ІПСШ Діагностика трихомоніазу (InPouch TV)
За умови виключення ІПСШ					

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



Мал. 4. Алгоритм діагностики ІПСШ за наявності ПВВ

мацію про естрогенну насиченість слизової оболонки піхви (переважання поверхневих або парабазальних клітин), а також про наявність цитолізу.

Підсумовуючи усе, зазначене вище, у діагностиці причин ПВВ необхідно враховувати не лише факт наявності патогенної мікрофлори, а й:

- клініко-анамнестичні дані,

- показники кислотності вагінальних виділень,
- цитологічну частину опису мікроскопії вагінальних виділень,
- співвідношення складових вагінального біоценозу (нормальної і умовно-патогенної флори) за даними молекулярних методів («Діагностика бактеріального вагінозу»),
- показання – обстеження на наявність ІПСШ (див. таблицю; мал. 4).

Пропозиції від МЛ ДІЛА

- **Скринінг бактеріального вагінозу** – кількісний (виявлення ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus* spp. та загальної кількості бактерій методом ПЛР) – термін виконання 4 доби.
- **Діагностика бактеріального вагінозу** - кількісн. (Виявлення ДНК *Lactobacillus* spp., *Enterobacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*/ *Prevotella bivia*/*Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Mycoplasma hominis*/*Mycoplasma genitalium*, *Candida* spp.) - термін виконання 4 доби.
- **Краща пропозиція** по виявленню основних 7 інфекцій, що передаються статевим шляхом - Скринінг 7 ІПСШ, напівкількісн. - термін виконання 4 доби.
- **Оптимальне дослідження для діагностики *Trichomonas vaginalis*** - Трихомоніаз, TRICHOMONAS VAGINALIS (InPouch TV) - визначає наявність тільки живих форм збудника, термін виконання 6 діб.
- **Унікальна можливість діагностувати 42 види грибової флори** з виявленням чутливості до 5 антимікотичних препаратів, термін виконання 7 діб.

Лабораторная оценка этиологии патологических вагинальных выделений О.А. Бурка, Т.Н. Тутченко

Патологические вагинальные выделения (ПВВ) являются одной из самых распространенных жалоб у женщин разного возраста. Сегодня гинекологи все чаще сталкиваются с проблемой, когда при отсутствии лабораторного подтверждения вульвовагинального кандидоза, бактериального вагиноза и ИППП женщины предъявляют жалобы на дискомфорт, вызванный вагинальными выделениями. Причиной ПВВ могут быть как инфекционные, так и неинфекционные процессы и их сочетания. В статье проведен анализ причин сложности диагностики причин появления ПВВ, продемонстрировано, каким образом применение адекватного объема современных лабораторных методов диагностики в сочетании с пониманием многогранности составляющих воспалительного процесса играет решающую роль в выяснении этиологии патологических вагинальных выделений и выборе оптимальной лечебной тактики.

Ключевые слова: патологические вагинальные выделения, вагинальная микрофлора, вульвовагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, цитолитический вагиноз.

Laboratory evaluation of the etiology of pathological vaginal discharge O.A. Burka, T.M. Tutchenko

Pathological vaginal discharge is one of the most common complaints in women of all ages. Today, gynecologists are increasingly faced with a problem when, in the absence of laboratory confirmation of vulvo-vaginal candidiasis, bacterial vaginosis and STIs, women complain of discomfort caused by vaginal secretions.

Causes of pathological vaginal discharge can be infectious and non-infectious processes and their combinations. The article analyzes the causes of the difficulties of diagnosing the of pathological vaginal discharge etiology, demonstrates how the application of adequate volume of modern laboratory diagnostic methods in combination with understanding the multifaceted components of the inflammatory process plays crucial role in finding out the etiology of pathological vaginal secretions and the choice of optimal therapeutic tactics.

Key words: pathological vaginal discharge, vaginal microbiota, vulvovaginal candidiasis, bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, cytolytic vaginosis.

Сведения об авторах

Бурка Ольга Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, МЛ ДИЛА, 01033, г. Киев, ул. Саксаганского, 67Б. *E-mail: olga.burka@dila.com.ua*

ORCID: 0000-0003-0133-9885

Тутченко Татьяна Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМНУ», МЛ ДИЛА, 01033, г. Киев, ул. Саксаганского, 67Б

ORCID: 0000-0002-3003-3650

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. (2018). 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 29(13):1258–72. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956462418785451>
- Mills BB. (2017). Vaginitis: Beyond the Basics. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 44(2):159–77.
- Donders GGG, Ruban K, Bellen G. (2015). Selecting Anti-Microbial Treatment of Aerobic Vaginitis. *Curr Infect Dis Rep*. 17(5):24. <http://link.springer.com/10.1007/s11908-015-0477-6>
- POWELL AM, NYIRJESY P. (2015). New Perspectives on the Normal Vagina and Noninfectious Causes of Discharge. *Clin Obstet Gynecol*. 58(3):453–63. <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003081-201509000-00004>
- Diop K, Dufour JC, Levasseur A, Fenollar F. (2019). Exhaustive repertoire of human vaginal microbiota. *Hum Microbiome J*. 11(January):100051. <https://doi.org/10.1016/j.humic.2018.11.002>
- Achilles SL, Austin MN, Meyn LA, Mhlanga F, Chirenje ZM, Hillier SL. (2018). Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota. *Am J Obstet Gynecol*. 218(6):622.e1-622.e10. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937818301765>
- Tachedjian G, O'Hanlon DE, Ravel J. (2018). The implausible “in vivo” role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota. *Microbiome*. 6(1):29. <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-018-0418-3>
- Mitchell C, Srinivasan S, Zhan X, Wu M, Reed S, Guthrie K, et al. (2016). 1: Associations between serum estrogen, vaginal microbiota and vaginal glycogen in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 215(6):S827. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937816307347>
- Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. (2016). The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*. 4(1):58. <http://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-016-0203-0>
- Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki A-B. (2017). Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res*. 179:168–82. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931524416301098>
- Muzny CA, Schwebke JR. (2015). Biofilms: An Underappreciated Mechanism of Treatment Failure and Recurrence in Vaginal Infections: Table 1. *Clin Infect Dis*. 61(4):601–6. <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/civ353>
- Mason MJ, Winter AJ. (2017). How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis. *Sex Transm Infect*. 93(1):8–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272705>
- Hu Z, Zhou W, Mu L, Kuang L, Su M, Jiang Y. (2015). Identification of Cytolytic Vaginitis Versus Vulvovaginal Candidiasis. *J Low Genit Tract Dis*. 19(2):152–5. <https://insights.ovid.com/crossref?an=00128360-201504000-00014>
- Oliveira IMF de, Giraldo PC, Amaral RLG do, Carvalho MGD de, Junior JMS. (2019). Clinical, microbiological, cytological and biochemical differences which play a critical role in the diagnosis of candidiasis and cytolytic vaginitis. *Rev dos Trab Iniciação Científica da UNICAMP*. (26). <https://econtents.bc.unicamp.br/eventos/index.php/pibic/article/view/615>
- Nyirjesy P. (2014). Management of Persistent Vaginitis. *Obstet Gynecol*. 124(6):1135–46. <http://content.wkhealth.com/linkback/openerurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006250-201412000-00011>

Статья поступила в редакцию 24.05.2019

Особливості менеджменту ендометріюїдних кіст яєчників у пацієнток репродуктивного віку

О.С. Шаповал, Л.Л. Воронцова

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»

Значне поширення ендометріюїдної хвороби, відсутність настання періоду стійкої ремісії, висока частота рецидивів захворювання зумовлюють існуючі труднощі менеджменту ендометріозу.

Мета дослідження: вивчення ефективності різних схем лікування ендометріюїдних кіст яєчників у пацієнток з раніше реалізованим репродуктивним потенціалом.

Матеріали та методи. Обстежено 44 жінки у віці 17–49 років: 1-а група – 25 здорових невагітних жінок; 2-а група – 19 жінок з ендометріюїдними кістами яєчників, які отримували традиційне (2а підгрупа) та комплексне (2б підгрупа) лікування.

Результати. У пацієнток, які отримували традиційну терапію, після закінчення курсу лікування спостерігалася вихідна активація гуморальної ланки імунної системи, що свідчило про необхідність застосування імунотерапії. У хворих, які отримували комплексну терапію, відзначали нормалізацію імунного балансу організму, стабілізацію процесів апоптозу та проліферації – основних ланок етіопатогенезу ендометріюїдної хвороби, що свідчило про підвищення ефективності проведеного лікування. При проведенні контрольного УЗД у динаміці через 1 та 3 міс у пацієнток, які продовжували отримувати комплексну терапію, відзначали зменшення розміру патологічного утворення та виражений антипроліферативний ефект на гіперпластично зміненому ендометрії, діагностованому до початку лікування у 21,05% хворих. Через 3 міс лікування необхідності у проведенні біопсії ендометрія у даній групі пацієнток не було.

Заключення. При використанні комплексного підходу до лікування ендометріюїдних кіст яєчників відзначається нормалізація показників імунного балансу організму, регрес ендометріюїдних утворень яєчників та відсутність гіперпластичних процесів ендометрія, що дозволяє рекомендувати дану схему для подальшого застосування.

Ключові слова: ендометріюїдні кісти яєчників, репродуктивний вік, імунодіагностика, ультразвукове дослідження, імунотерапія.

Значне поширення ендометріюїдної хвороби, труднощі у діагностиці та виборі методу лікування зумовлюють існуючі проблеми менеджменту ендометріозу. Довготривала консервативна терапія з вірогідною конверсією в оперативні методики накладає відбиток на ритм життя сучасної жінки та супроводжується матеріальними та психологічними втратами [1]. Найбільш поширеними формами ендометріозу вважають ендометріоз яєчників та аденоміоз, частота яких, за даними низки дослідників, варіює від 12 до 40% [2, 3]. Особливості такої локалізації, високий відсоток спайкоутворення обтяжують ступінь безпліддя, яке, за даними низки авторів, при ендометріозі діагностують у 20–50% жінок репродуктивного віку [4, 5]. Дисбаланс між процесами проліферації та апоптозу, швидкість появи нових гетеротопій, імунотичні порушення також впливають на повноцінне функціонування органів репродуктивної системи, особливо

на процеси овуляції [1, 4, 6, 7]. Існуючі методи лікування ендометріюїдних кіст яєчників дозволяють досягти стану тимчасової ремісії. Проведені у минулому оперативні втручання без протирецидивної реабілітаційної терапії продемонстрували свою неефективність. Так, протягом перших 5 років після цистектомії частота рецидивів становить 50–55% [4, 7]. Тому актуальними залишаються проблеми вивчення та корекції нових аспектів ланок етіопатогенезу ендометріюїдної хвороби.

Мета дослідження: вивчення ефективності різних схем лікування ендометріюїдних кіст яєчників у пацієнток з реалізованим репродуктивним потенціалом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 80 жінок у віці 17–49 років. До 1-ї групи (контрольної) увійшли 25 здорових невагітних жінок репродуктивного віку без ознак гінекологічної та хронічної соматичної патології, які реалізували свою репродуктивну функцію і звернулися до лікувального закладу з питань вибору контрацепції. До 2-ї групи включені 19 жінок, які народили та у яких за результатами УЗД була діагностована ендометріюїдна кіста яєчника.

Залежно від проведеної терапії хворі 2-ї групи були розподілені на дві підгрупи:

– 2а підгрупа (9 жінок) – пацієнтки, які отримували традиційне лікування препаратами прогестерону та протиспайкову терапію;

– 2б підгрупа (10 жінок) – пацієнтки, які отримували комплексне лікування, що передбачало разом з традиційною терапією використання препаратів з імунотерапевтичним та антипроліферативним ефектом.

З метою оцінювання ефективності терапії всі пацієнтки проходили сонологічне дослідження органів малого таза до початку лікування та через 1 і 3 міс. Усім пацієнткам було проведено вивчення показників адаптивного імунітету. Визначення субпопуляційного складу лімфоцитів проводили за допомогою використання моноклональних антитіл до антигенів CD3⁺ (загальна кількість Т-лімфоцитів), CD4⁺ (Т-хелпери), CD8⁺ (Т-супресори), CD19⁺ (В-лімфоцити) виробництва НВО «Гранум» (м. Харків). Визначення показників гуморальних факторів (IgA, IgM, IgG) проводили з використанням моноспецифічних сироваток проти зазначених імунотичних факторів за методом G. Mancini.

Статистичне оброблення даних виконане з використанням комп'ютерних програм пакета STATISTICA (StatSoftStatistica v.6.0). Оцінювання характеру розподілу аналізованих показників за критерієм згоди Колмогорова–Смирнова визначило, що більшість з них не підкорялися нормальному закону. Статистичну значущість порівнюваних показників встановлювали з використанням критерію серій Вальда–Вольфовиця за рівня значущості $P < 0,05$. Аналізовані дані представлені як медіана (Me) і міжквартильний розмах (RQ), який є різницею між значеннями 75-го і 25-го процентилей ($RQ = 75\% UQ - 25\% LQ$), де UQ – верхній квартиль; LQ – нижній квартиль.

Стан клітинної та гуморальної ланок імунної системи у жінок з ендометріюїдними кістами залежно від напрямку терапії, Me (75%Q – 25%Q = RQ)

Показник	1-а група, n=25	2а підгрупа, n=9	2б підгрупа, n=10
CD3 ⁺ , %	63,7 (67,1–59,8=7,3)	63,9 (68,2–57,7=10,5)	63,9 (67,9–58,5=9,4)
CD4 ⁺ , %	38,7 (44,2–31,8=12,4)	39,5 (46,3–31,7=14,6)	39,7* (45,1–32,6=12,5)
CD8 ⁺ , %	25,6 (39,0–21,3=17,7)	24,7 (37,2–20,6=16,6)	25,0 (38,4–21,7=16,7)
CD19 ⁺ , %	17,2 (23,1–15,6=7,5)	19,0 (24,7–15,7=9,0)	18,2 (23,9–14,8=9,1)
IgA, г/л	1,8 (2,3–0,9=1,4)	2,0 (2,5–1,6=0,9)	2,0 (2,6–1,4=1,2)
IgM, г/л	1,1 (2,5–0,4=2,1)	1,7* (2,9–0,6=2,3)	1,4 (2,6–0,5=2,1)
IgG, г/л	10,2 (13,1–6,7=6,4)	11,0 (12,8–7,3=5,5)	11,0 (13,0–7,1=5,9)

Примітка. * – Статистично значуща різниця щодо контрольної групи (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані, отримані під час сонологічного дослідження до лікування, продемонстрували достовірне збільшення лінійних розмірів матки щодо жінок контрольної групи, а саме – довжини – в 1,1 разу (p<0,05), товщини – в 1,57 разу (p<0,05). Відзначали достовірне збільшення лінійних показників довжини та товщини обох яєчників. Показники об'єму здорових яєчників були збільшені у 2,54 разу у групах порівняння, що хоч і не було статистично достовірно, але клінічно свідчило про розвиток гіперплазії органа. Об'єм яєчників з ендометріомою був достовірно збільшений у 5,53 разу порівняно з контрольною групою. Мінімальні розміри ендометріюїдних вогнищ сонологічно розпізнавалися як включення у тканині яєчника, максимальні розміри становили 74,3 мм. Показники М-еха були достовірно збільшені в 1,53 разу, що свідчило про активізацію процесів проліферації; 15,79% хворих продемонстрували неоднорідність М-еха. У цілому по 2-й групі у 21,05% жінок виявлено міому матки та фонову патологію ендометрія. Локалізація ендометріюїдних гетеротопій, крім яєчників, сонологічно встановлена практично у кожному п'ятому випадку. Це зумовлює складність лікування таких пацієнток та необхідність пошуку комплексного підходу до терапевтичної корекції.

Раніше, під час дослідження імунного статусу у жінок з ендометріюїдною хворобою, були виявлені зміни, які характеризувалися збереженням кількості Т-лімфоцитів і їхніх субпопуляцій, незначним збільшенням кількості В-лімфоцитів, гіперглобулінемією [8]. Грунтуючись на цих результатах, був проведений порівняльний аналіз стану імунного статусу у жінок, які отримували традиційне та комплексне лікування. Результати цього аналізу представлені у табл. 1.

У жінок 2а підгрупи рівень показників Т-клітинної системи – CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ практично відповідав значенням груп контролю та порівняння. Під час оцінювання показників гуморального імунітету виявлено, що рівень CD19⁺ був збільшений щодо групи контролю на 10% і практично відповідав значенням групи порівняння. Відзначено збільшення концентрації IgA, IgM, IgG стосовно групи контролю на 11%, 54% і 48% відповідно і зниження стосовно групи порівняння на 17%, 11% і 3% відповідно, що було статистично недостовірним, але клінічно значущим.

Результати дослідження свідчать, що при застосуванні традиційної терапії у лікуванні ендометріюїдних кіст яєчників зберігаються імунні порушення, зокрема активація гуморальної ланки імунної системи, що у подальшому може призвести до розвитку вторинних бактеріальних інфекцій. Це диктує необхідність застосування препаратів з імуномодулювальним ефектом.

З метою корекції виявлених імунних порушень пацієнтки 2б підгрупи вживали амінодигідрофталазиндіон натрію у режимі 0,1 г 2 рази на добу 20 днів. Препарат має імуномодуючий та протизапальний ефект за рахунок зменшення активності гіперактивованих макрофагів, пригнічення синтезу прозапальних цитокінів, стимуляції фагоцитозу та покращання мікробіоцидної функції нейтрофільних гранулоцитів. Виражений вплив відбувається на антитілогенез, особливо підвищується синтез IgG. Комплексне лікування доповнювали призначенням антипроліферативного комбінованого препарату індол-3-карбінол, який містить індол-3-карбінол – 90 мг, екстракт брокколи – 10 мг, суміш овочів сімейства хрестоцвітних – 238 мг, аскорбінову кислоту – 50 мг, у режимі 1 капсула 2 рази на добу під час їди протягом 3 міс. Препарат блокує гормонозалежні та гормонезалежні механізми, які активізують патологічний клітинний ріст, впливає на клітини з високим проліферативним потенціалом. Антипроліферативний ефект реалізується за рахунок нормалізації метаболізму і балансу естрогенів, зниження утворення патологічного метаболіту 16α-гідроксіестрону шляхом активації певних ізоформ цитохрому P450. Також відбувається вплив на систему цитоплазматичних протеїніназ, пригнічення ефектів прозапальних цитокінів.

У жінок 2б підгрупи при комплексному лікуванні показники клітинного імунітету (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) відповідали значенням контролю і 2а підгрупи, у той час як показники, що характеризують стан гуморального імунітету (CD19⁺), перевищували значення групи контролю на 6% і були знижені щодо 2а підгрупи на 6%. Відзначали збільшення концентрації IgA, IgM, IgG на 11%, 27% і 7% відповідно щодо групи контролю і зниження на 17%, 26%, 43% відповідно стосовно 2а підгрупи (див. табл. 1). На тлі комплексної терапії спостерігалось відновлення до фізіологічних значень показників гуморального імунітету.

Оцінювання ефективності терапії проводили на базі даних ультразвукового обстеження через 1 і 3 міс на тлі курсу лікування. Результати обстеження представлені у табл. 2.

Дані ультразвукового обстеження у динаміці у групах порівняння через 1 та 3 міс терапії, М±m (мм)

Показник	1-а група, n=25	2-а підгрупа, n=9	2б підгрупа, n=10
<i>Результати через 1 міс терапії</i>			
<i>Параметри матки</i>			
Довжина	51,58±0,48	46±1,9*	45±1,7*
Ширина	46,42±0,62	44,02±1,12*	42,17±1,54*
Товщина	35,08±0,54	37,44±1,26	37,12±1,38
М-ехо	6,12±0,75	7,37±0,67	7,34±0,63
<i>Параметри контралатеральних яєчників</i>			
Довжина, мм	30,32±0,17	35,3±1,32*	34,3±1,17*
Ширина, мм	28,14±0,13	24,11±1,98*	23,75±1,08*
Товщина, мм	16,72±0,17	26,17±1,36*	25,24±1,15*
Об'єм, см ³	7,44±0,67	15,23±2,23*	14,32±1,57*
<i>Параметри яєчників з ендометріюїдною кісткою</i>			
Довжина, мм	30,32±0,17	46,34±2,14*	44,17±2,35*
Ширина, мм	28,14±0,13	36,28±2,19*	34,72±2,15*
Товщина, мм	16,72±0,17	29,26±3,23*	27,32±3,48*
Об'єм, см ³	7,44±0,67	28,17±3,43*	25,54±3,53*
<i>Результати через 3 міс терапії</i>			
<i>Параметри матки</i>			
Довжина	51,58±0,48	45,82±0,85*	44,13±0,85*
Ширина	46,42±0,62	43,16±0,43**	41,14±0,47**
Товщина	35,08±0,54	36,45±1,12	35,42±1,14
М-ехо	6,12±0,75	6,28±0,34*	5,18±0,33*
<i>Параметри контралатеральних яєчників</i>			
Довжина, мм	30,32±0,17	34,3±1,17*	32,6±1,32
Ширина, мм	28,14±0,13	24,09±1,08*	23,35±1,16*
Товщина, мм	16,72±0,17	25,94±1,15*	23,76±1,23*
Об'єм, см ³	7,44±0,67	14,32±1,57*	13,28±1,32*
<i>Параметри яєчників з ендометріюїдною кісткою</i>			
Довжина, мм	30,32±0,17	45,22±1,34*	42,35±1,65*
Ширина, мм	28,14±0,13	35,75±1,38*	32,58±1,34*
Товщина, мм	16,72±0,17	28,37±2,37*	24,37±2,43*
Об'єм, см ³	7,44±0,67	27,91±4,76*	22,93±4,73*

Примітки: * – статистично значуща різниця щодо контрольної групи (p<0,05); ** – статистично значуща різниця щодо 2а підгрупи (p<0,05).

Виявлено зменшення лінійних розмірів матки у групах порівняння, а також достовірне зменшення показника М-ехо через 3 міс лікування у 2б підгрупі. Це свідчить про стабілізацію проліферативного потенціалу клітин, а тканина ендометрія як найбільш активно проліферуюча структура в організмі підтверджує даний факт. Через 1 і 3 міс терапії відзначали також зменшення лінійних розмірів і об'єму обох яєчників. Відмінності між підгрупами не були статистично достовірними, але клінічно значущими.

Отже, отримані результати свідчать про ефективність комплексного підходу до лікування ендометріюїдної хвороби та дозволяють рекомендувати дану схему лікування практикуючим акушерам-гінекологам.

ВИСНОВКИ

1. Для пацієнток з ендометріюїдними кістами яєчників властивими є порушення в імунній системі, які характеризуються підвищенням кількості В-лімфоцитів та основних груп імуноглобулінів, що свідчить про порушення механізмів імунного захисту та підтверджує їхню участь у патогенезі ендометріюїдної хвороби.

2. На тлі традиційного лікування ендометріюїдних кіст яєчників після завершення курсу терапії зберігається активна гуморальна ланка імунної системи, що зумовлює необхідність проведення імунокорекції.

3. У 21,05% пацієнток з ендометріозом діагностують гіперпластичні процеси ендометрія, що свідчить про підвищений проліферативний потенціал та зумовлює необхідність призначення препаратів з антипроліферативним ефектом.

4. У групі пацієнток з ендометріозом яєчників, які отримували комплексну терапію, відзначали нормалізацію показників імунного еостазу організму, регрес ендометріюїдних утворень яєчників та відсутність гіперпластичних процесів ендометрія, що дозволяє рекомендувати дану схему для подальшого використання.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні алгоритму обстеження та прогнозування перебігу захворювання з метою початкового вибору консервативного або оперативного методу лікування.

Конфлікт інтересів відсутній.

Особенности менеджмента эндометриоидных кист яичников у пациенток репродуктивного возраста

О.С. Шаповал, Л.Л. Воронцова

Широкое распространение эндометриоидной болезни, отсутствие наступления периода стойкой ремиссии, высокая частота рецидива заболевания обуславливают существующие проблемы менеджмента эндометриоза.

Цель исследования: изучение эффективности различных схем лечения эндометриоидных кист яичников у пациенток с ранее реализованным репродуктивным потенциалом.

Материалы и методы. Обследованы 44 женщины в возрасте 17–49 лет: 1-я группа – 25 здоровых небеременных женщин; 2-я группа – 19 женщин с эндометриоидными кистами яичников, получавших традиционное (2а подгруппа) и комплексное (2б подгруппа) лечение.

Результаты. У пациенток, получавших традиционную терапию, после окончания курса лечения наблюдалась исходная активация гуморального звена иммунной системы, что указывало на необходимость применения иммунокоррекции. У больных, получавших комплексную терапию, отмечали нормализацию иммуногомеостаза организма, стабилизацию процессов апоптоза и пролиферации – основных звеньев этиопатогенеза эндометриоидной болезни, что свидетельствовало о повышении эффективности проводимого лечения. При проведении контрольного УЗИ в динамике через 1 и 3 мес у пациенток, которые продолжали получать комплексную терапию, отмечали уменьшение размера патологического образования и выраженный антипролиферативный эффект на гиперпластически измененном эндометрии, диагностированном до начала лечения у 21,05% больных. Через 3 мес лечения необходимости в проведении биопсии эндометрия в данной группе пациенток не было.

Заключение. При использовании комплексного подхода к лечению эндометриоидных кист яичников отмечается нормализация показателей иммуногомеостаза организма, регресс эндометриоидных кист яичников и отсутствие гиперпластических процессов эндометрия, что позволяет рекомендовать данную схему для дальнейшего применения.

Ключевые слова: эндометриоидные кисты яичников, репродуктивный возраст, иммунодиагностика, ультразвуковое исследование, иммунокоррекция.

Peculiarities of management of endometrioid ovarian cysts in patients of reproductive age

O.S. Shapoval, L.L. Vorontsova

The wide spread of endometriosis disease, absence of the onset of a period of stable remission, high frequency of recurrence of the disease cause the existing problems of management of endometriosis.

The objective: to study the effectiveness of various treatment regimens for endometriomas in patients with previously realized reproductive potential.

Materials and methods. 44 women aged 17 to 49 years were examined: the first group consisted of 25 healthy nonpregnant women, the second group included 19 women, with endometriomas receiving the traditional (subgroup 2a) and complex (subgroup 2b) treatment.

Results. It was revealed that in patients receiving traditional therapy, at the end of the course of treatment, the initial activation of the humoral unit of the immune system was observed, which indicated the need for immunocorrection. In patients receiving complex therapy, normalization of the body's immune homeostasis, stabilization of the processes of apoptosis and proliferation, the main links in the etiopathogenesis of endometriosis, was noted, which indicated an improvement in the effectiveness of the treatment. The control ultrasound in the dynamics at 1 and 3 months in patients who continued to receive complex therapy, revealed a decrease in the size of pathological formation and a pronounced antiproliferative effect on the hyperplastically altered endometrium, diagnosed before the start of treatment in 21,05% of patients. After 3 months of treatment, there was no need for an endometrial biopsy in this group of patients.

Conclusions. With the use of a comprehensive approach to the treatment of endometriomas normalization of the body's immunodeficiency parameters, regression of the endometriomas and the absence of hyperplastic endometrial processes are noted, which allows to recommend this scheme for further use.

Key words: endometriosis, reproductive age, immunodiagnosics, ultrasound, immunotherapy.

Сведения об авторах

Шаповал Ольга Сергеевна – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (050) 819-53-00. *E-mail:* shapoval_olga@ukr.net

Воронцова Лолита Леонидовна – Кафедра акушерства и гинекологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бульвар Винтера, 20; тел.: (095) 250-94-82

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Баскаков В.П. Эндометриоидная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – СПб.: Н-Л, 2012. – 452 с.
2. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А. Активный и неактивный аденомиоз: клинико-морфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – № 2. – С. 25–30.
3. Авраменко Н.В. Эндометриоз: патогенез, классификация, диагностика, современные аспекты терапии / Н.В. Авраменко // Патология. – 2014. – № 2 (31). – С. 4–11.
4. Brosens I. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion / I. Brosens, S. Gordts, G. Benagiano // Human Reproduction. – 2013. – Vol. 28. – P. 2026–2031.
5. Гаспарян С.А., Ионова Р.М., Попова О.С. Эндометриоз и фертильность. Ключевые моменты лечения // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – № 4. – С. 66–72.
6. Sourial S. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis / S. Sourial, N. Tempest, D.K. Hapangama // International Journal of Reproductive Medicine. – 2014. – Vol. 14. – P. 187–196.
7. Ковалева Л.А. Особенности терапии эндометриоза (клиническая лекция) / Л.А. Ковалева // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 19–22.
8. Шаповал О.С. Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у женщин репродуктивного возраста с новообразованиями яичников / О.С. Шаповал, Л.Л. Воронцова // Патология. – 2014. – № 3 (32). – С. 83–87.

Статья поступила в редакцию 28.05.2019

Особливості патогенезу дисплазії грудних залоз без та на тлі генітальної патології у жінок перименопаузального віку

О.Ю. Крук

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Мета дослідження: вивчення аспектів патогенезу дисплазії грудних залоз (ДГЗ) без та на тлі генітальної патології у жінок перименопаузального віку.

Матеріали та методи. Було проведено обстеження 100 пацієнток перименопаузального віку з діагнозом ДГЗ (основна група). До групи порівняння увійшли 50 жінок. Разом із загальноприйнятими методами були проведені фізикальне і ультразвукове дослідження грудних залоз, доплерографія з кольорним доплерівським картуванням кровотоку в артеріях паренхіми, гормональне дослідження, по показаннях – інтраопераційна біопсія, а також морфологічні методи.

Результати. Дослідження рівнів молекулярно-біологічних маркерів засвідчило, що для виявлення проліферативної активності у грудних залозах у хворих на ДГЗ доцільно проводити динамічне кількісне визначення. Підвищені рівні більше ніж на 20% декількох маркерів, наприклад ІЛ-6, sFas, ІЛ-1β, є прямим показанням до проведення біопсії з подальшим цитологічним дослідженням отриманого матеріалу для діагностики проліферативного фенотипу.

Заключення. Головними моментами патогенезу ДГЗ є клініко-анамнестичні дані, а також зміни цитокинового обміну і основних молекулярно-біологічних маркерів. Отримані результати необхідно використовувати під час розроблення комплексу діагностичних і прогностичних заходів.

Ключові слова: дисплазія грудних залоз, патогенез, генітальна патологія, перименопаузальний вік.

Вивчення механізмів розвитку, своєчасна діагностика і лікування дисплазії грудних залоз (ДГЗ) важливі через дві основні обставини: по-перше, у частини пацієнток розвиток захворювання супроводжується вираженою клінічною симптоматикою, що знижує якість їхнього життя; по-друге, проліферативні форми ДГЗ є чинниками ризику для розвитку раку грудної залози [1–4]. Ця інформація формує психологічну напруженість пацієнток, призводить до проведення багаточисленних обстежень, повторних курсів комплексного консервативного лікування, оперативних втручань. Усі ці обставини слугують причиною дезадаптації хворих, що знаходяться у соціально активному віці [5–7]. У той самий час дані про патогенез ДГЗ є недостатніми і суперечливими, що диктує необхідність вивчення цього дуже важливого наукового питання.

Мета дослідження: вивчення аспектів патогенезу ДГЗ без та на тлі генітальної патології у жінок перименопаузального віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено обстеження 100 пацієнток перименопаузального віку з діагнозом ДГЗ (основна група).

Критерії включення у дослідження:

- перименопаузальний вік;
- наявність клінічних, ультразвукових, морфологічних ознак ДГЗ.

Критерії виключення з дослідження:

- підозра або підтвердження злоякісного процесу у грудній залозі,
- вагітність,
- післяпологовий період,
- лактація,
- використання протягом останніх 6 міс гормональних засобів.

До групи порівняння увійшли 50 жінок. Критеріями включення у неї були: перименопаузальний вік, відсутність клінічних симптомів захворювання грудних залоз, гіперпластичних процесів в інших органах репродуктивної системи.

Обстеження включало разом із загальноприйнятими методами:

- фізикальне та ультразвукове дослідження грудних залоз,
- доплерографію з кольорним доплерівським картуванням (КДК) кровотоку в артеріях паренхіми,
- гормональне дослідження,
- по показаннях – інтраопераційну біопсію,
- морфологічні методи.

З метою кількісного оцінювання інтенсивності масталгії використовували візуально-аналогову шкалу, дані пальпації – бальну оцінку. Для оцінювання різних чинників ризику використовували метод логістичної регресії. Концентрації молекул адгезії ендотелію судин 1-го типу (sVCAM-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β), розчинного Fas-антигену (sFas), лептину, інсуліноподібних чинників ризику (ІФР-2 і ІФРСБ-3) визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів реактивів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час дослідження виявлені особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу хворих з ДГЗ. Порівняно зі здоровими жінками вони в анамнезі в 1,3 разу рідше мали вагітності (67,0% порівняно з 88,0% у здорових жінок; $p < 0,01$); у 1,5 разу рідше – пологи (48,0% проти 74,0%; $p < 0,01$); у 2 рази рідше перша вагітність у них завершилася пологамі (24,0% проти 50,0%; $p < 0,05$). Менша кількість пацієнток з ДГЗ мала одні пологи (35,0% проти 62,0% у групі порівняння; $p < 0,01$). При цьому у пацієнток з ДГЗ частіше фіксували більше 3 штучних абортів (31,0% проти 6,0% у групі порівняння; $p < 0,001$). У пацієнток з проліферативною формою ДГЗ порівняно з непроліферативною у 2 рази рідше спостерігалася частота пологів ($31,6 \pm 9,8$ і $57,4 \pm 6,3$ відповідно; $p < 0,05$), у 5 разів меншою – частота двох і більше пологів ($4,6 \pm 0,4\%$ і $22,3 \pm 3,1\%$ відповідно; $p < 0,05$); у віці 46–50 років – в 1,5 разу рідше перша вагітність завершилася пологамі.

Зі збільшенням віку хворих з ДГЗ виявлено підвищення частоти супутніх гіперпластичних захворювань матки, патогенетично пов'язаних з функцією яєчників і рівнем статевих гормонів, зокрема міоми матки (з 5,8% до 40,3%; $p < 0,001$) і генітальною ендометріозу (з 8,7% до 35,6%; $p < 0,01$). У хворих з проліферативною формою ДГЗ порівняно з такими, що мають непроліфера-

тивну форму, лейоміому матки діагностували частіше у 2,5 разу (44,2±3,8% і 18,2±2,1% відповідно; $p<0,01$). Ці дані підтверджують спільність механізмів розвитку цих захворювань.

Для виявлення чинників ризику переходу непроліферативної форми ДГЗ у проліферативну використовували одно- і багатофакторний регресійний аналіз. Далі за допомогою методу логістичної регресії оцінювали, у скільки разів кожен зі значущих чинників ризику здатний збільшити вірогідність розвитку проліферативних змін у грудних залозах хворих на ДГЗ.

Під час однофакторного аналізу проаналізовано 34 чинники, значущими з них виявилися:

- наявність злоякісних новоутворень у сім'ї ($p=0,000001$),
- порушення менструального циклу ($p=0,00002$),
- поєднана гінекологічна патологія – генітальний ендометріоз і міома матки ($p=0,0004$),
- гіпопрогестеронемія ($p=0,0005$),
- гіперестрогенемія ($p=0,0006$),
- міома матки ($p=0,002$),
- ранні менархе ($p=0,0019$),
- стрес ($p=0,0017$),
- пізня перша вагітність ($p=0,0014$),
- паління ($p=0,0011$),
- 3 і більше абортів ($p=0,001$),
- травма грудної залози ($p=0,001$),
- переривання першої вагітності ($p=0,01$),
- відсутність вагітностей ($p=0,01$),
- перші пологи після 30-35 років ($p=0,027$),
- гіпотиреоз ($p=0,03$),
- відсутність післяпологової лактації ($p=0,03$),
- ожиріння ($p=0,04$),
- тривалий перебіг ДГЗ ($p=0,04$).

Під час багатофакторного аналізу проаналізовано 22 чинники, рівень значущості яких під час однофакторного аналізу перевищував 0,05. У результаті багатофакторного аналізу виділено 14 значущих чинників ризику переходу непроліферативної форми ДГЗ у проліферативну. За допомогою методу логістичної регресії визначено, у скільки разів кожен зі значущих чинників ризику здатний збільшити вірогідність розвитку проліферації у грудних залозах хворих на ДГЗ.

Результати логістичної регресії продемонстрували, що обтяжена спадковість щодо злоякісних пухлин підвищує ризик розвитку проліферації у 86 разів, порушення менструальної функції – у 53,5 разу. Слід звернути увагу, що наявність міоми матки підвищує ризик розвитку проліферативних порушень у 14,4 разу, тоді як наявність ізольованого внутрішнього ендометріозу не є значущим чинником ризику. Іншими чинниками, що збільшують вірогідність розвитку проліферативних змін у грудних залозах у пацієнток з ДГЗ, є:

- гіпопрогестеронемія,
- гіперестрогенемія,
- міома матки,
- ранні менархе,
- пізня вагітність,
- паління,
- багаточисельні аборти (>3),
- травма грудної залози,
- стрес.

За результатами дослідження, sVCAM визначали у сироватці крові всіх обстежених жінок. Середні значення маркера у хворих на ДГЗ на початку спостереження були достовірно вище, ніж у групі контролю ($p<0,05$). Аналіз рівня sVCAM у хворих на ДГЗ залежно від наявності гінекологічної патології не виявив достовірних відмінностей між групами. Ураховуючи, що протягом 5 років динамічного спостереження у 12 зі 100 (12%) хворих на ДГЗ виявлений перехід непроліферативної форми захворювання у проліферативну, на наступному етапі було зіставлено рівні sVCAM у цих хворих на початку

дослідження і за виявлення проліферації у грудних залозах у різні терміни спостереження. Отримані результати зіставили з рівнем sVCAM у хворих з непроліферативною ДГЗ і у здорових жінок. Проведений аналіз не виявив статистично значущих відмінностей вихідного рівня sVCAM у 88 хворих з непроліферативною ДГЗ і у 12 хворих, у яких у процесі спостереження виявлена проліферативна активність.

Привертає увагу наявність тенденції ($p=0,06$) до статистичної достовірності збільшення рівня sVCAM у разі виявлення проліферативної активності. Так, під час діагностики проліферативної ДГЗ паралельно виявлено збільшення концентрації sVCAM ($p<0,05$). Аналіз динаміки sVCAM у хворих з проліферативною формою ДГЗ залежно від виду гінекологічної патології засвідчив, що достовірне збільшення середніх значень рівня маркера спостерігали лише у хворих з лейоміомою матки. У разі виявлення проліферативної активності у грудних залозах концентрація sVCAM у хворих на ДГЗ, поєднаної з лейоміомою матки, зросла ($p<0,05$) у хворих з ДГЗ, поєднаною з лейоміомою матки і внутрішнім ендометріозом ($p<0,01$).

Аналіз кореляційних зв'язків між sVCAM і іншими молекулярними маркерами у хворих з проліферативною ДГЗ виявив наступні тенденції до позитивної залежності: між sVCAM і лептином ($r=0,35$; $p=0,07$), а також між sVCAM та ІЛ-1 β ($r=0,54$, $p=0,06$).

Результати порівняльного імуноферментного аналізу рівнів ІФР-2 та ІФРСБ-3 у сироватці крові хворих на ДГЗ і здорових жінок засвідчили, що ці маркери визначаються у всіх досліджених зразках сироватки крові. При цьому середня концентрація ІФР-2 у здорових жінок достовірно нижче ($p<0,01$) порівняно з хворими на ДГЗ. Виявлена достовірна відмінність ($p<0,01$) у вихідних середніх рівнях ІФР-2 між хворими на ДГЗ.

Вихідний вміст ІФРСБ-3 у сироватці крові хворих на ДГЗ був достовірно нижче ($p<0,01$). У хворих на ДГЗ не відзначено достовірної залежності рівнів ІФР-2 та ІФРСБ-3 від наявності і виду супутньої гінекологічної патології. Вихідні рівні маркерів у 12 пацієнток з проліферативною ДГЗ і 88 жінок, у яких надалі проліферація не виявлена, були аналогічними. Проте при виявленні проліферативного фенотипу середній вміст ІФР-2 достовірно підвищився порівняно з вихідним рівнем ($p<0,05$). У більшості цих жінок ДГЗ поєднувалася з лейоміомою матки.

Інгібітор апоптозу розчинний Fas-антиген початково виявляли не у всіх жінок, проте у сироватці крові хворих на ДГЗ його виявляли частіше (67,5%), ніж у здорових жінок (36%). При цьому середні значення маркера були достовірно вище ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою.

Статистично значущої залежності вихідного рівня sFas від наявності і виду гінекологічної патології у хворих на ДГЗ не відзначено. Проведений аналіз не виявив статистично значущих відмінностей вихідного рівня sFas у 88 хворих на ДГЗ і 12 хворих, у яких у процесі 5-річного спостереження виявлений розвиток проліферативної активності.

Проте під час діагностики проліферативного фенотипу було відзначено достовірне підвищення середньої концентрації sFas ($p<0,05$). Найбільш значне підвищення середнього рівня даного маркера на етапі проліферації також відзначено у хворих з лейоміомою матки.

Аналіз кореляційних зв'язків між sFas та іншими дослідженими молекулярними маркерами виявив тенденцію до негативної кореляційної залежності ($r=-0,41$) між sFas та ІФР-2 і пряму кореляцію між sFas та ІЛ-1 β ($r=0,52$).

Порівняльне імуноферментне дослідження ІЛ-6 у сироватці крові 100 хворих на ДГЗ і 50 здорових жінок виявило значні коливання рівня ІЛ-6 у хворих на ДГЗ. У той самий час у здорових жінок значення цитокіну знаходилися у вузьких межах. Вихідні рівні ІЛ-6 у хворих на ДГЗ не залежали

від наявності у них гінекологічної патології і були достовірно вище за контроль. Не відзначено статистично значущих відмінностей вихідного рівня ІЛ-6 у 88 хворих на ДГЗ і 12 хворих, у яких протягом 5-річного спостереження виявлена проліферативна активність.

Зафіксовано тенденцію до підвищення концентрації ІЛ-6 у сироватці крові хворих на ДМЗ під час діагностики проліферативної активності у грудних залозах. Проведений аналіз індивідуальної динаміки маркера засвідчив, що за час спостереження його рівень збільшувався у 58,0% жінок з проліферативним фенотипом, в основному у хворих з лейоміомою матки.

Слід зазначити, що в жодній практично здоровій жінки цитокін ІЛ-1β не був виявлений.

Аналіз кореляційних зв'язків між цитокінами й іншими молекулярними маркерами виявив кореляційну залежність між ІЛ-1β та ІЛ-6 ($r=0,51$), ІЛ-1β та sFas ($r=0,52$), ІЛ-1β та sVCAM ($r=0,54$).

Дослідження рівнів лептину у різні терміни спостереження зафіксувало, що його середній рівень статистично не розрізнявся у хворих на ДГЗ і практично здорових жінок перименопаузального віку і не залежав від наявності супутньої гінекологічної патології. На етапі виявлення проліферації у

тканині грудних залоз показники гормону достовірно не відрізнялися від вихідних значень.

Дослідження рівнів молекулярно-біологічних маркерів sVCAM-1, sFas, ІФР-2 і ІФРСБ-3, ІЛ-6, ІЛ-1β і лептину продемонструвало, що для виявлення проліферативної активності у грудних залозах у хворих на ДГЗ доцільно проводити динамічне кількісне визначення таких маркерів, як sVCAM-1, sFas, ІЛ-1β, ІЛ-6, ІФР-2 і ІФРСБ-3. Оскільки підвищення вихідного рівня ІЛ-1β на 26%, sFas – на 21%, ІЛ-6 – на 21%, sVCAM-1 – на 25% і більше свідчить про можливу проліферативну активність у грудних залозах, то одночасне підвищення рівнів декількох маркерів, наприклад ІЛ-6, sFas, ІЛ-1β, є прямим показанням до проведення біопсії з подальшим цитологічним дослідженням отриманого матеріалу для діагностики проліферативного фенотипу.

ВИСНОВКИ

Отримані результати дослідження свідчать, що головними моментами патогенезу ДГЗ є клініко-анамнестичні дані, а також зміни цитокинового обміну і основних молекулярно-біологічних маркерів. Ці дані необхідно використовувати під час розроблення комплексу діагностичних і прогностичних заходів.

Особенности патогенеза дисплазии грудных желез без и на фоне генитальной патологии у женщин перименопаузального возраста О.Ю. Крук

Цель исследования: изучение аспектов патогенеза дисплазии грудных желез (ДГЖ) без и на фоне генитальной патологии у женщин перименопаузального возраста.

Материалы и методы. Было проведено обследование 100 пациенток перименопаузального возраста с диагнозом ДГЖ (основная группа). В группу сравнения вошли 50 женщин. Наряду с общепринятыми методами были приведены физикальное и ультразвуковое исследования грудных желез, доплерография с цветовым доплеровским картированием кровотока в артериях паренхимы, гормональное исследование, по показаниям – интраоперационная биопсия, а также морфологические методы.

Результаты. Исследование уровней молекулярно-биологических маркеров показало, что для выявления пролиферативной активности в грудных железах у больных с ДГЖ целесообразно проводить динамическое количественное определение. Повышенные уровни более чем на 20% нескольких маркеров, например ІЛ-6, sFas, ІЛ-1β, являются прямым показанием для проведения биопсии с последующим цитологическим исследованием полученного материала для диагностики пролиферативного фенотипа.

Заключение. Главными моментами патогенеза дисплазии грудных желез являются клиничко-анамнестические данные, а также изменения цитокинового обмена и основных молекулярно-биологических маркеров. Полученные результаты необходимо использовать при разработке комплекса диагностических и прогностических мероприятий.

Ключевые слова: дисплазия грудных желез, патогенез, генитальная патология, перименопаузальный возраст.

Features of pathogenesis of dysplasia of mammary glands without and against genital pathology at women of perimenopause age O.Yu. Kruk

The objective: studying of aspects of pathogenesis of dysplasia of mammary glands without and a background of genital pathology at women of perimenopause age.

Materials and methods. Examination of 100 patients of perimenopause age about the diagnosis of dysplasia of mammary glands was conducted. The group of comparison was made by 50 women. Along with the standard methods, physical and ultrasonic researches of mammary glands, dopplerografiya with color Doppler mapping of a blood flow in parenchyma arteries, hormonal research, on displays – an intraoperative biopsy and morphological techniques.

Results. Research of levels of molecular and biological markers showed that for detection of proliferative activity in mammary glands at patients with dysplasia of mammary glands it is expedient to carry out dynamic quantitative definition and when rising more than for 20% of several markers, for example ІL-6, sFas, ІL-1β, is the direct indication for carrying out biopsy with the subsequent cytologic research of the received material for diagnostics of proliferative phenotype.

Conclusion. highlights of pathogenesis of dysplasia of mammary glands are clinical-anamnestic data, and also changes of a zytokines exchange and the main molecular and biological markers. The received results need to be used when developing complex of diagnostic and prognostic actions.

Key words: dysplasia of mammary glands, pathogenesis, genital pathology, perimenopause age.

Сведения об авторе

Крук Ольга Юрьевна – Кафедра онкологии Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1; тел.: (0352) 52-44-92

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Тобі де Вільєрс, Татарчук ТФ. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії. Здоров'є жінчини. 2016;4(110):17-27.
2. Радзинский ВЕ [редактор]. Медицина молочной железы и гинекологические болезни / Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: StatusPraesens, 2017. – 345 с.
3. Татарчук ТФ, Калугина ЛВ. К вопросу о профилактике и терапии гормонозависимых гиперпролиферативных заболеваний у женщин. Здоров'є жінчини. 2013;7:51-7.
4. Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: a fresh look

- at a busy crossing. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2013;34(1):1-11.
5. Сенчук ЯА, Покровенко ОБ. Современные подходы к выбору метода лечения гиперпластических заболеваний эндо- и миометрия. Охрана материнства и детства. 2015;1(21):64-7.
6. Каминский ВВ, Прокопович ЕВ.

- Новые аспекты в лечении лейомиомы матки, ассоциированной с эндометриозом. Здоров'є жінчини. 2017;3(119):32-5.
7. Прудніков ПМ. Поєднання аденоміозу і гіперпластичних процесів матки: удосконалена тактика діагностики та лікування. Здоров'є жінчини. 2017;7(123):132-34.

Статья поступила в редакцию 20.05.2019

Влияние метода лечения аутоиммунной патологии щитовидной железы на репродуктивную функцию женщин

Д. Ю. Берая

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

Цель исследования: изучение влияния различных методов лечения аутоиммунных заболеваний на репродуктивную функцию женщин.

Материалы и методы. Был проведен анализ различных методов лечения болезни Грейвса у 103 женщин. Кроме того, была проведена скрининговая оценка патологии щитовидной железы у 298 женщин с бесплодием (основная группа) и у 50 фертильных женщин, обратившихся в клинику для подбора метода контрацепции (контрольная группа). Отбор больных осуществляли открытым когортным методом по мере обращения пациенток с бесплодием в отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции. Анкетирование проведено у 205 женщин с бесплодием. Обследование пациенток с бесплодием выполняли в соответствии с общепринятым диагностическим алгоритмом, включая эндоскопические методы, а лечение – в зависимости от выявленных причин бесплодия.

Результаты. Анализ зависимости репродуктивных исходов от использованного метода лечения аутоиммунной патологии щитовидной железы показал, что наиболее благоприятные репродуктивные исходы отмечены после проведения терапии радиоактивным йодом и тиреоидэктомии, а наименее благоприятные – после тиреостатической терапии. Полученные данные свидетельствуют о повышенной распространенности аутоиммунной патологии щитовидной железы у пациенток с бесплодием по сравнению с фертильными женщинами с установленным риском 2,1 ($p < 0,001$), а также о выраженной связи между аутоиммунным тиреоидитом и эндометриозом как причиной бесплодия и тесной ассоциацией эндокринного бесплодия и гипотиреоза. Высокая частота встречаемости аутоиммунной патологии щитовидной железы свидетельствует о необходимости проведения индивидуальной йодной профилактики всем женщинам с бесплодием.

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

Ключевые слова: аутоиммунная патология щитовидной железы, методы лечения, репродуктивная функция.

На сегодня аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АЗЩЖ), болезнь Грейвса (БГ), протекающая с тиреотоксикозом, и тиреоидит Хашимото, являющийся основной причиной развития гипотиреоза, диагностируют примерно у 5% населения земного шара. Они могут приводить к развитию патологии в репродуктивной системе женщин чаще всего в форме нарушений менструальной функции, бесплодия, гормонозависимых опухолей, а в случае субклинического течения могут рассматриваться как факторы риска невынашивания беременности или аномалий развития плода [1–7].

До настоящего времени нет объективных данных о репродуктивной функции женщин с БГ, которая является системным аутоиммунным заболеванием, развивающимся вследствие выработки стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), с развитием тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией [1–3]. Дискуссионными остаются вопросы тактики планирования

беременности у женщин с БГ и выбора оптимального метода лечения, позволяющего избежать рецидивов заболевания, в том числе во время беременности и в послеродовой период.

Вместе с тем одним из нерешенных вопросов данного научного направления является изучение влияния методов лечения БГ на репродуктивную функцию женщин.

Цель исследования: изучение влияния разных методов лечения аутоиммунных заболеваний щитовидной железы на репродуктивную функцию женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели был проведен анализ различных методов лечения БГ у 103 женщин.

Кроме того, была проведена скрининговая оценка патологии ЩЖ у 298 женщин с бесплодием (основная группа) и у 50 фертильных женщин, обратившихся в клинику для подбора метода контрацепции (контрольная группа). Отбор больных осуществляли открытым когортным методом по мере обращения пациенток с бесплодием в отделение сохранения и восстановления репродуктивной функции. Анкетирование проведено у 205 женщин с бесплодием.

Обследование пациенток с бесплодием выполняли в соответствии с общепринятым диагностическим алгоритмом, включая эндоскопические методы, а лечение – в зависимости от выявленных причин бесплодия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ методов лечения 103 женщин с БГ показал, что среди 122 курсов лечения БГ в 61,9% случаев использовали консервативную тиреостатическую терапию, в 21,4% – хирургическое вмешательство, а терапия радиоактивным йодом проведена в 8,4% наблюдений. Исходы консервативной тиреостатической терапии продолжительностью не менее 12 мес оказались неблагоприятными у 60,4% женщин и проявлялись развитием рецидива заболевания. Оперативное лечение оказалось эффективным у 77,1% женщин. Рецидив БГ, обусловленный радикальным объемом хирургического вмешательства, развился в 22,9% случаев, что оказалось в 3 раза реже по сравнению с консервативным методом. Наиболее благоприятные результаты отмечены при проведении терапии радиоактивным йодом, где частота рецидивов заболевания оказалась самой низкой (16,1%). Полученные данные позволяют считать терапию радиоактивным йодом ведущим методом лечения, преимуществами которого являются неинвазивность, отсутствие побочных эффектов, прогнозируемый исход (гипотиреоз) и отсутствие в дальнейшем возможности развития рецидива тиреотоксикоза, что согласуется с мировыми тенденциями.

Исходы хирургического лечения оценены в зависимости от объема произведенной операции. Рецидив БГ после гемитиреоидэктомии отмечен в 62,5% случаев, после субтотальной резекции ЩЖ – в 26,5%, после предельно субтотальной резекции ЩЖ – в 12,5%. После тиреоидэктомии развитие рецидива невозможно. Таким образом, тиреоидэктомия является наиболее оправданным объемом хирургического вмешательства, особенно в ситуации планирования женщиной беременности.

Анализ зависимости репродуктивных исходов от использованного метода лечения БГ показал, что наиболее благоприятные репродуктивные исходы отмечены после проведения терапии радиоактивным йодом и тиреоидэктомии, когда своевременными родами завершились 100% и 75,7% беременностей соответственно, а наименее благоприятные – после тиреостатической терапии, когда только 42,9% беременностей завершились благополучно, а у каждой пятой женщины отмечено невынашивание беременности (21%).

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что для пациенток старше 35 лет методом выбора является тиреоидэктомия, позволяющая планировать беременность в максимально ранние сроки. У пациенток моложе 35 лет возможны все три варианта лечения, но использовать консервативную тиреостатическую терапию, учитывая крайне низкую эффективность данного метода, следует только в случае сохраненного овариального резерва.

Результаты следующего этапа данных исследований свидетельствуют, что распространенность тиреоидной патологии у женщин с бесплодием была в 3,8 раза выше по сравнению с фертильными женщинами (48,0% и 12,5% соответственно; $p < 0,05$). В структуре тиреоидной патологии при бесплодии преобладало носительство антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) в сочетании с эхо-признаками аутоиммунного тиреоидита (АИТ) – в 24,0% случаев; гипотиреоз в исходе АИТ диагностирован в 9,4%, в том числе манифестный – в 0,8% и субклинический – в 8,6%, эутиреоидный зоб – в 7,8%, тогда как доля пациенток с бесплодием и тиреотоксикозом была невысокой – 0,6%.

Оценка состояния репродуктивной системы у женщин с бесплодием в зависимости от выявленной патологии ЩЖ показала, что основное место в структуре причин бесплодия у женщин с АИТ занимал наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) – 34,4%, у женщин с выявленным гипотиреозом – эндокринный фактор бесплодия (СПКЯ) – 29,8%, у пациенток с компенсированным гипотиреозом – НГЭ – 26,6%, у женщин с эутиреоидным зобом и у пациенток без патологии ЩЖ – трубно-перитонеальный фактор – 33,3% и 39,8% соответственно.

Полученные данные в целом совпадают с результатами эпидемиологических исследований, свидетельствующих о повышенной распространенности АЗЩЖ у пациенток с бесплодием по сравнению с фертильными женщинами с установленным риском 2,1 ($p < 0,0001$), а также о сильной связи между АИТ и эндометриозом как причиной бесплодия и тесной ассоциации эндокринного бесплодия и гипотиреоза. Высокая частота встречаемости эутиреоидного зоба у женщин с бесплодием свидетельствует о необходимости проведения индивидуальной йодной профилактики всем женщинам с бесплодием.

Результаты анкетирования 205 женщин с бесплодием свидетельствуют о низкой диагностической ценности оценки клинической симптоматики гипотиреоза по сравнению с лабораторной

диагностикой. Поскольку чувствительность симптомов была высокой (16,1%–27,8%), а их специфичность была значительной (85,1%–94,5%), был сделан вывод, что отсутствие симптомов с большей вероятностью свидетельствует об отсутствии гипотиреоза, чем наличие симптомов о его присутствии. В клинической практике следует избегать гиперболизации значения клинической симптоматики в диагностике нарушений функции ЩЖ, отдавая решающую роль лабораторной диагностике.

Вопрос о роли нарушений функции ЩЖ в развитии нарушений менструального цикла не решен до настоящего времени. По данным проведенного исследования, те или иные нарушения продолжительности менструального цикла у женщин с гипотиреозом отмечали в 2,7 раза чаще, чем у пациенток без патологии ЩЖ (34% и 12,5% соответственно; $p < 0,05$). Причем в структуре нарушений доминировала олигоменорея (25,5% и 9,4% соответственно; $p < 0,05$), что, скорее, можно объяснить тесной ассоциацией гипотиреоза с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), чем гипотиреозом как основной причиной развития олигоменореи. Тем не менее, оба этих состояния оказывают суммарный негативный эффект на прогноз наступления и течения беременности. Высокая частота дисменореи среди пациенток с АИТ по сравнению с контролем (26,9% и 12,5% соответственно; $p < 0,05$), вероятно, была обусловлена тесной ассоциацией АИТ и генитального эндометриоза.

Результаты оценки репродуктивного анамнеза у женщин с вторичным бесплодием продемонстрировали, что для пациенток с аутоиммунными тиреопатиями характерна высокая частота невынашивания беременности, в 2–2,4 раза превышающая аналогичные показатели в контрольной группе.

ВЫВОДЫ

Анализ зависимости репродуктивных исходов от использованного метода лечения аутоиммунной патологии щитовидной железы показал, что наиболее благоприятные репродуктивные исходы отмечены после проведения терапии радиоактивным йодом и тиреоидэктомии, когда своевременными родами завершились 100% и 75,7% беременностей соответственно, а наименее благоприятные – после тиреостатической терапии. Полученные данные свидетельствуют о повышенной распространенности аутоиммунной патологии щитовидной железы у пациенток с бесплодием по сравнению с фертильными женщинами с установленным риском 2,1 ($p < 0,001$), а также о сильной связи между аутоиммунным тиреоидитом и эндометриозом как причиной бесплодия и тесной ассоциации эндокринного бесплодия и гипотиреоза.

Высокая частота встречаемости эутиреоидного зоба у женщин с бесплодием свидетельствует о необходимости проведения индивидуальной йодной профилактики всем женщинам с бесплодием. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Вплив методу лікування аутоімунної патології щитоподібної залози на репродуктивну функцію жінок Д.Ю. Берая

Мета дослідження: вивчення впливу різних методів лікування аутоімунних захворювань щитоподібної залози на репродуктивну функцію жінок.

Матеріали та методи. Був проведений аналіз різних методів лікування хвороби Грейвса у 103 жінок. Крім того, було проведено скринінгове оцінювання патології щитоподібної залози у 298 жінок з безплідністю (основна група) та у 50 фертильних жінок, які звернулися до клініки для підбору методу контрацепції (контрольна група). Відбір хворих здійснювався відкритим когорнтним методом, у міру звернення пацієнток з безплідністю у відділення збереження та відновлення репродуктивної функції. Анкетування проведено у 205 жінок з безплідністю. Обстеження пацієнток з безплідністю проводили відповідно до загальноприйнятого діагностичного алгоритму, включаючи ендоскопічні методи, а лікування – залежно від виявлених причин безплідності.

Результати. Аналіз залежності репродуктивних результатів від використаного методу лікування аутоімунної патології щитоподібної залози засвідчив, що найбільш сприятливі репродуктивні результати відзначені після проведення терапії радиоактивним йодом і тиреоїдектомії, а найменш сприятливі – після тиреостатичної терапії. Отримані дані свідчать про підвищену поширеність аутоімунної патології щитоподібної залози у пацієнток з безплідністю порівняно з фертильними жінками зі встановленим ризиком 2,1 ($p < 0,001$), а також про виражений зв'язок між аутоімунним тиреоїдитом та ендометріозом як причиною безплідності і тісної асоціації ендокринної безплідності та гіпотиреозу. Висока частота зустрічальності еутиреоїдного зоба у жінок з безплідністю свідчить про необхідність проведення індивідуальної йодної профілактики всім жінкам з безплідністю.

Заключення. Отримані результати необхідно урахувати під час розроблення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: аутоімунна патологія щитоподібної залози, методи лікування, репродуктивна функція.

Influence of a method of treatment autoimmune thyroid gland pathologies on reproductive function of women

D.J. Beraja

The objective: to study influence of various methods of treatment of autoimmune diseases on genesial function of women.

Materials and methods. Was made the analysis of various methods of treatment illness of Greyvsa at 103 women. Besides, the screening assessment of pathology thyroid gland was carried out made at 298 women with sterility (the main group) and at 50 women who have addressed in clinic for selection of a method of contraception (control group). Selection of patients was carried out by the opened method in process of the address of patients with sterility in unit of conservation and restoration of reproductive function. Questioning is carried out at 205 women with sterility. Examination of patients with sterility was conducted according to the standard diagnostic algorithm, including endoscopic methods, and treatment – depending on the established reasons of sterility.

Results. The analysis of dependence of reproductive outcomes from the used method of treatment аутоиммунной thyroid gland pathologies has shown that optimum reproductive outcomes are noted after therapy carrying out by radioactive iodine and thyroidectomy, and the least favorable – after thyroidstatal therapies. The data obtained by us testifies to the raised prevalence autoimmune pathologies of thyroid gland at patients with barreness in comparison with fertilytical women with the established risk 2,1 (p <0,001), and also about the expressed communication between autoimmune thyroided and endometriosis as the reason of barreness and close association endocrinological barrenesses and hypothyreosis. High frequency of occurrence euthyreosis craw at women with barreness testifies to necessity of carrying out of individual iodic preventive maintenance to all women with barreness.

Conclusion. The received results are necessary for considering by working out of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Key words: autoimmune thyroid gland pathology, treatment methods, reproductive function.

Сведения об авторе

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Йена С.С.К., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология. Т. 2: Пер. с англ. – М.: Медицина, 2016. – 432 с.
2. Каширова Т.В. Менструальная и репродуктивная функция женщин с гипертиреозом // Материалы XV международной конференции «Репродуктивные технологии: сегодня и завтра». – Чебоксары, 2015. – С. 69–70.
3. Перминова С.Г. Нарушения репродуктивной функции у женщин с патологией щитовидной железы // Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. – М., 2015. – С. 231–246.
4. Петров В.Н., Петрова С.В., Пятратова Е.В. Состояние репродуктивной системы у женщин с гиперплазией щитовидной железы // Новые горизонты гинекологической эндокринологии. – М., 2016. – С. 52–56.
5. Сусликова Л.В., 2017. Сучасні допоміжні репродуктивні технології в Україні / Л.В. Сусликова // Мистецтво лікування. Журнал сучасного лікаря: 4: 13–15.
6. Фадеев В.В. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы // Проблемы репродукции. – 2016. – № 1. – С. 70–77.
7. Юзько О.М., 2017. Тактика допоміжних репродуктивних технологій на сучасному етапі // Практична медицина: 2: 46–52.

Статья поступила в редакцию 21.05.2019

Сучасна немедикаментозна терапія клімактеричного синдрому

В.І. Чередниченко¹, Н.М. Лакуста², М.Ю. Пікуль¹, В.І. Черненко¹, О.Я. Максим'як¹

¹КНП «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради»

²Обласний перинатальний центр, м. Черкаси

Мета дослідження: вивчення ефективності немедикаментозних методів лікування клімактеричного синдрому із застосуванням гіпербаричної оксигенації (ГБО) та дозованих фізичних навантажень.

Матеріали та методи. Було обстежено 60 жінок з вираженими проявами менопаузальних симптомів. Пацієнтки були розподілені на дві групи:

- основну – 35 жінок, яким застосували у лікуванні теренкури та ГБО;
- порівняльну – 25 жінок, у лікування яких включали замісну гормональну терапію.

Усім пацієнткам рекомендували дотримуватись певних правил харчування.

Результати. Під час лікування клімактеричного синдрому із застосуванням негормональних методів спостерігали достовірне ($P < 0,05$) зменшення більшості клінічних симптомів. Найбільш позитивну клінічну динаміку відзначали в основній групі, що підтверджується зменшенням симптомів приливів жару, порушення сну, психологічних та дизуричних розладів.

Заключення. Результат дослідження підтверджують, що включення у симптоматичну терапію ГБО та дозованих фізичних навантажень є ефективним у лікуванні клімактеричного синдрому.

Ключові слова: клімактеричний синдром, симптоми, гіпербарична оксигенація, теренкури.

В останні роки проблеми менопаузи викликають жвавий інтерес у дослідників, ЗМІ та жінок, які наближаються до цього порогу або перейшли його.

Зі збільшенням віку у жінок спостерігається втрата м'язового тонусу кісткової маси, зниження енергетичного рівня, ослаблення імунітету, збільшення маси тіла, що призводить до збільшення ризику розвитку метаболічних та серцево-судинних захворювань. Припинення оваріальної функції робить додатковий внесок у порушення серцево-судинного, психічного здоров'я та розвиток остеопорозу. Такі порушення об'єднуються у поняття «клімактеричний синдром». Частота їх нерідко пов'язана з факторами способу життя та харчування [1, 2, 6]. Це підтверджує думку про можливе застосування альтернативної терапії, яка базується на негормональних методах лікування.

На сьогодні менопаузальна гормональна терапія (МГТ) є найбільш ефективним методом лікування клімактеричних розладів [4, 5, 7]. Однак МГТ може бути протипоказана жінкам з онкопатологією або тромбозами в анамнезі, гіпертонічною хворобою, ендокринною патологією. Деякі пацієнтки негативно ставляться до «золотого стандарту» гормональної терапії або не мають достатніх коштів.

До сьогодні лікування клімактеричних розладів негормональним методом є досить обмеженим [1, 3]. Не було знайдено робіт, які свідчили б про позитивний вплив лікування немедикаментозними методами на тлі замісної гормональної терапії (ЗГТ) або без неї.

У даному дослідженні вивчали якість життя жінок з клі-

мактеричним синдромом під час застосування немедикаментозних методів лікування, таких, як гіпербарична оксигенація (ГБО) та теренкури.

Протягом 15 років на базі гінекологічного відділення обласної лікарні концентруються хворі з вираженим клімактеричним синдромом. Для лікування використовуються немедикаментозні методи: ГБО та дозовані фізичні навантаження (теренкури).

ГБО проводили у камері ОКА-МТ у режимі 0,2 до 0,8 надлишкової атмосфери. Час визначав лікар-баролог залежно від стану та витривалості пацієнтки і тривав від 30 до 90 хв. При ГБО створюється резерв кисню за рахунок розщеплення його у плазмі, у зв'язку з чим активуються окисні процеси, поліпшується стан гіпофізарної, наднирковозалозної та серцево-судинної систем, що є дуже важливим для жінок у період менопаузи.

Дозовані фізичні навантаження (теренкури) застосовували залежно від показників фізичної працездатності хворих. Потужність навантаження становила від 200 кН/м на 1 хв (40 Вт).

Хворим з низькою толерантністю до фізичних навантажень – менше 200 кг/м на 1 хв – призначали теренкури на дистанції до 2 км зі швидкістю 40–50 кроків на хвилину.

При середній толерантності до фізичних навантажень (переносимість навантажень до 300 кг/м на 1 хв, або 60 Вт) рекомендували проходити дистанцію до 4 км зі швидкістю 50–80 кроків на хвилину.

У випадках досягнень оптимальних показників толерантності до фізичних навантажень дистанція теренкурів дорівнює 6 км з темпом руху більше 80 кроків на хвилину.

Фізичні навантаження шляхом дозованої ходьби забезпечують навантаження на хребет та проксимальні відділи стегнових кісток, знижують частоту та ступінь тяжкості вазомоторних симптомів. Дозовані фізичні навантаження позитивно впливають на збереження загального здоров'я жінки.

У комплексі лікування були широко використані фізіотерапевтичні методи: електросон, електрофорез комірцевої зони, масажі, хвойні ванни, голкорексфлексотерапія.

Мета дослідження: вивчення ефективності немедикаментозних методів лікування клімактеричного синдрому із застосуванням гіпербаричної оксигенації (ГБО) та дозованих фізичних навантажень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 60 пацієнок з наявністю клімактеричних порушень. Залежно від проведеної терапії вони розподілені на дві групи:

I група (основна) – 35 жінок, яким застосовували у комплексному лікуванні (фізіотерапевтичні методи: електросон, голкорексфлексотерапія; медикаментозна лікування: заспокійливі, снодійні, вітамінотерапія) теренкури та ГБО;

II група (порівняння) – 25 жінок, у яких використовували симптоматичні методи (седативні, снодійні, гіпотензивні препарати, гомеопатичні засоби, фітотерапія, посимптомне лікування клімактеричних проявів) лікування з включенням ЗГТ.

Таблиця 1

Загальна характеристика клінічних груп дослідження

Показник	Основна група, n=35	Група порівняння, n=25
Середній вік, роки	54	52
Середня тривалість захворювання, роки	1–3	1–3
Середній термін менопаузи	14	13
Середня кількість пологів	2	2
Середній індекс маси тіла, кг/м ²	29,0–30,5	28,0–31,2

Таблиця 2

Порівняльна характеристика лікування обох груп дослідження, n

Прояви	Основна група, n=35		Група порівняння, n=25	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Порушення сну	23	4	20	12
Приливи	25	2	26	9
Головний біль	12	1	9	3
Серцебиття	21	10	22	14
Гіпертонічний криз	20	9	22	10
Психологічні розлади	24	2	15	9
Дизуричні явища	25	5	22	11

Таблиця 3

Результати лікування пацієнток основної групи та групи порівняння, n (%)

Показник	Основна група, n=35			Група порівняння, n=25		
	До лікування	Після лікування	Лікування ефективне, %	До лікування	Після лікування	Лікування ефективне, %
Порушення сну	23 (65,7)	4 (17,3)	82,7	20 (80)	12 (60)	40
Приливи	25 (71)	2 (8)	92	20 (80)	9 (40,8)	59,2
Головний біль	12 (34,2)	1 (8)	92	9 (36)	3 (33,3)	36,7
Серцебиття	21 (60)	10 (47,6)	52,4	22 (88)	9 (40,9)	59,1
Гіпертензивний синдром	20 (57)	8 (40)	60	22 (88)	10 (45,4)	54,6
Психологічні розлади	24 (68,5)	2 (8,3)	91,7	15 (60)	9 (60)	40
Дизуричні явища	25 (71)	11 (44)	56	22 (88)	11 (50)	50
	P<0,05 порівняно з основною групою до початку лікування			P<0,05 порівняно з основною групою		

Групи були зіставними за віком, масою тіла, наявністю гінекологічних та соматичних патологій, часом настання менархе.

Тривалість постменопаузального періоду становила від 1 до 5 років.

У більшості хворих у клінічній картині переважали явища психовегетативного синдрому. До основних скарг належали часті приливи, головний біль, безсоння, серцебиття, нервовість, депресивні стани. Також були включені жінки з генітоуринарною дисфункцією, свербіжем та печінням вульви і піхви, сухістю піхви, дизуричними явищами, статевим дискомфортом. Усім пацієнткам проводили загальні клініко-лабораторні обстеження, УЗД статевої сфери та органів черевної порожнини, визначення стану трофічних процесів слизової оболонки піхви. Також визначали кольпоцитологічні показники. Дослідження проводили до лікування та через 6 міс після лікування.

Для оброблення результатів дослідження використовували метод варіаційної статистики і непараметричні методи за допомогою програм «Ексель 2000».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальна характеристика клінічних груп наведена у табл. 1. У всіх пацієнток після проведення клінічного дослідження

підтверджено діагноз клімактеричного синдрому та призначено лікування. У I групі (основній) пацієнткам призначено симптоматичне лікування з включенням ГБО та дозованих фізичних навантажень. У II групі (порівняння) жінки отримували у складі комплексного лікування гормональну терапію.

Критерієм включення у дослідження було: вік жінки понад 50 років, наявність клімактеричного синдрому у менопаузальний період або у період постменопаузи (див. табл. 1). З них 33 жінки перебували у постменопаузі, 17 – у періоді менопаузального переходу, 10 – у хірургічній постменопаузі.

Виявлено, що у жінок, які у комплексному лікуванні отримували дозовані фізичні навантаження та ГБО, суттєво зменшуються виражені клінічні прояви (табл. 2).

Лікувальний ефект найбільш виражений у I групі (основній) щодо психоемоційних розладів. До лікування таких пацієнток у цій групі було 24 (68,5%), а після лікування їхня кількість зменшилася до 2 (8,3%). Лікувальний ефект становив 91,7%, а у групі порівняння – лише 40%.

У 25 (71%) жінок основної групи відзначали дизуричні явища, а після проведеного лікування ці явища залишились у 11 (44%) пацієнток. Лікувальний ефект становив 56%. У групі порівняння ефект становив 50%.

В основній групі жінок найбільш позитивний результат відзначено щодо нормалізації сну, зменшення приливів та

головного болю, психологічних розладів. Ефект лікування становить від 80% до 90% ($P < 0,05$) (табл. 3).

ВИСНОВКИ

1. За наявності протипоказань до використання гормональної терапії призначення альтернативних методів корекції клімактеричних симптомів є тактично правильним.

Современная немедикаментозная терапия климактерического синдрома

В.И. Чередниченко, Н.М. Лакуста, М.Ю. Пиккуль, В.И. Черненко, О.Я. Максимьяк

Цель исследования: изучение эффективности немедикаментозных методов лечения климактерического синдрома с применением гипербарической оксигенации (ГБО) и дозированной физической нагрузки. **Материалы и методы.** Обследовано 60 женщин с выраженным проявлением менопаузальных симптомов. Пациентки были разделены на две группы:

- основная – 35 женщин, у которых в лечении использовали терренкуры и ГБО;
- сравнения – 25 женщин, которым применяли заместительную гормональную терапию.

Всем пациенткам рекомендовано придерживаться определенных правил питания.

Результаты. При лечении климактерического синдрома с применением негормональных методов наблюдалось достоверное ($P < 0,05$) уменьшение большинства клинических симптомов. Наиболее положительную клиническую динамику отмечали в основной группе, что подтверждается уменьшением симптомов приливов жара, нарушения сна, психологических и дизурических расстройств.

Заключение. Результат исследования подтверждает, что включение в симптоматическую терапию ГБО и дозированных физических нагрузок является эффективным в лечении климактерического синдрома.

Ключевые слова: климактерический синдром, симптомы, гипербарическая оксигенация, терренкуры.

2. Лікування із застосуванням ГБО та теренкурів продемонструвало зменшення соматичних симптомів, проблем зі сном, депресії та дизуричних явищ.

3. Адекватне фізичне навантаження є однією з основних рекомендацій для жінок у період менопаузального переходу та постменопаузи.

4. Застосована методика лікування покращує стан здоров'я та якість життя жінок з клімактеричними розладами.

Modern non-medicated therapy of climacteric syndrome

V.I. Cherednichenko, N.M. Lakusta, M.Yu. Pikul, V.I. Chernenko, O.Ya. Maksymiak

The objective: to learn the effectiveness of non-medicated methods of treatment of climacteric syndrome with the use of HBO and metered physical activities.

Materials and methods: 60 women with severe menopausal symptoms were examined. The patients were divided into two groups:

- the main group – 35 women, who used terencuri or HBO for the treatment;
- the comparative group – 25 women, who used hormone therapy.

Results. The treatment of climacteric syndrome with the use of non-hormonal methods led to the significant decrease ($P < 0,05$) in the majority of clinical symptoms. The most positive clinical dynamics was noticed in the main group, which is confirmed by a decrease of such symptoms as : hot flashes, sleep disorders, psychological and urinal disorders.

Conclusions: the result of the study confirms that the inclusion of HBO and metered physical activities in the symptomatic therapy is an effective way of treatment of the climacteric syndrome.

Key words: climacteric syndrome, symptoms, hyperbaric oxygenation and terencuri.

Сведения об авторах

Чередниченко Владимир Ильич – Гинекологическое отделение КНП «Черкасская областная больница Черкасского областного совета», 18009, г. Черкассы, ул. Менделеева, 3; тел.: (067) 470-67-70

Лакуста Наталья Михайловна – Областной перинатальный центр, 18009, г. Черкассы, ул. Менделеева, 3; тел.: (0472) 33-02-45

Пиккуль Мария Юлиановна – Гинекологическое отделение КНП «Черкасская областная больница Черкасского областного совета», 18009, г. Черкассы, ул. Менделеева, 3; тел.: (0472) 37-00-18

Черненко Виктор Иванович – Отделение гипербарической оксигенации КНП «Черкасская областная больница Черкасского областного совета», 18009, г. Черкассы, ул. Менделеева, 3; тел.: (0472) 33-43-39

Максимьяк Ольга Ярославовна – Гинекологическое отделение КНП «Черкасская областная больница Черкасского областного совета», 18009, г. Черкассы, ул. Менделеева, 3; тел.: (0472) 37-00-18

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горбатьок О.Г., Григоренко А.П., Шатковська А.С., Бінковська А.М., Герич О.Х. Сучасний підхід до лікування клімактеричного синдрому у жінок з протипоказами до менопаузальної терапії. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2017; 39: 26-29.

2. Козак Х.В. Роль дефекту вітаміну D у виникненні патології у жінок перименопаузального віку. Здоров'я жінчини. 2018; 5:131.

3. Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Комплементарная и альтернативная терапия менопаузальных симптомов. Акушерство и гинекология. 2017; 11: 168-173.

4. Павловська О.М., Павловська К.М., Краснова Ж.О. «Терапевтичне вікно» при медикаментозному лікуванні менопаузального синдрому у жінок. Актуальні питання педіатрії акушерства та гінекології. 2018; 1: 102-105.

5. Сметник В.П. Менопаузальна гормонотерпія і сохранение здоров'я жінчини зрелого віку. Клімактерія. 2014; 4:8.

6. Юрєнева С.В., Эбзиева З.Х. Роль гипоталамических (триггеров) нейрорептидов в генезе приливов жара. Перспективы новых терапевтических подходов к лечению вазомоторных климактерических симптомов. Акушерство и гинекология. 2017; 8: 115-118.

7. Dalal P.K. Postmenopausal syndrome. Indian J.Psychiatry. 2015; 57: 222-232.

Статья поступила в редакцию 30.05.2019

Репродуктивне здоров'я подружньої пари з урогенітальними інфекціями в анамнезі (Огляд літератури)

Т.Г. Романенко, О.М. Кротик, О.Л. Мітіна

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

У даній статті висвітлюється актуальна проблема репродуктивного здоров'я у подружній парі, що має в анамнезі перенесені урогенітальні інфекції. В огляді сучасних досліджень узагальнені теоретичні та статистичні дані літератури за останні роки. Розглянуті сучасні уявлення про етіопатогенез чоловічої та жіночої безплідності, а саме – впливу перенесених урогенітальних інфекцій на виникнення порушень у жіночій та чоловічій сечостатевої системі. Акцентована увага на аналізі проблеми ускладнень щодо подальшого планування вагітності у пари, яка має урогенітальні інфекції в анамнезі.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я; урогенітальні інфекції; безплідність; вагітність; мікст-інфекції; подружня пара; захворювання, що передаються статевим шляхом.

Актуальність проблеми репродуктивного здоров'я у подружній парі, що має в анамнезі перенесені урогенітальні інфекції, зумовлена, перш за все, неухильним зростанням захворюваності у всьому світі. Репродуктивне здоров'я – це найважливіша складова загального здоров'я людини, кожної сім'ї і суспільства в цілому. Це стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя, що характеризує:

- здатність людей до зачаття і народження дітей,
- можливість сексуальних відносин без загрози виникнення захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ),
- гарантію безпеки вагітності, пологів, виживання і здоров'я дитини, благополуччя матері,
- можливість планування наступної вагітності, у тому числі попередження небажаної [11].

На сьогодні актуальною проблемою залишається недостатня кількість заходів для збереження репродуктивного здоров'я чоловіків і жінок фертильного віку у чинній системі охорони здоров'я. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 50% всіх захворювань, зумовлених ЗПСШ, сприяють зростанню частоти патології репродуктивної та сечостатевої систем [5].

Демографічна ситуація в Україні в останні роки вкрай негативна: смертність населення переважає над народжуваністю, населення України скорочується за даними офіційної статистики на 25 000 чоловік у місяць, а сьогодні населення України становить менше 43 млн осіб. За останні п'ять років населення України зменшилось на 3 млн чоловік (2014 рік – 45,4 млн осіб, у 2018 – 42,4 млн осіб) [8]. Усе це пов'язано з негативною економічною ситуацією та шкідливим впливом екологічних факторів на репродуктивну систему, що призводить до безплідності. Кожна п'ята подружня пара не може самостійно зачати дитину, а це становить 20%. Серед населення України, де частка жінок фертильного віку становить 12,5 млн, приблизний показник безплідних пар – близько 2 млн [24].

В Україні 20% шлюбів безплідні. Це дуже високий показник, тому що, на думку експертів ВООЗ, рівень безплідності в країні, що сягає 15%, є критичним, бо призводить до погіршення демографічних показників. За умов демо-

графічної кризи, що спостерігається нині в країні, високий рівень безплідності набуває особливо несприятливого значення. Згідно з даними державних статистичних звітів, поширеність чоловічої складової у безплідному шлюбі в Україні у 4–5 разів менша за жіночу. Дуже неоднорідними і суперечливими є і показники чоловічої безплідності в окремих регіонах країни. Дані про причини безплідності у чоловіків, у тому числі про вплив інфекційно-запальних захворювань сечостатевої системи на чоловічу фертильність, повністю відсутні. Між тим, відомо, що поширеність інфекційно-запальної патології репродуктивної системи у молоді і в осіб дітородного віку дуже велика [17]. Виходячи з цього, профілактика і лікування порушень репродуктивного здоров'я набуває особливої соціальної цінності та надзвичайної актуальності.

Мета даної статті – теоретичний аналіз сучасної наукової літератури з питань репродуктивного здоров'я у подружній парі, що має в анамнезі перенесені урогенітальні інфекції, а також проблеми безплідності, причиною якої є захворювання, що передаються статевим шляхом, для подальшого планування і ведення вагітності.

Більшістю медиків репродуктивна система визначається як сукупність органів і систем організму людини, що забезпечують функцію відтворення. Охорона репродуктивного здоров'я – це сукупність факторів, методів, процедур і послуг, які підтримують репродуктивне здоров'я і сприяють добробуту сім'ї або окремої людини. Стан репродуктивного здоров'я багато у чому визначається способом життя людини, а також відповідальним ставленням до статевого життя. Усе це у свою чергу, як визначає О. Штогрин, впливає на стабільність сімейних відносин і загальне самопочуття людини. Основними проблемами репродуктивного періоду життя людини (20–35 років) переважно є небажана вагітність, аборти, шкідливі звички, хронічні захворювання та, головне, – захворювання, що передаються статевим шляхом [25].

Сьогодні запальні захворювання урогенітальної сфери у чоловіків і жінок впевнено лідирують серед проблем, якими доводиться займатися урологам, андрологам, гінекологам, репродуктологам. Дана патологія найбільш поширена серед пацієнтів репродуктивного і працездатного віку. Це негативно впливає на сексуальну функцію, здатність до запліднення, сімейні відносини, соціальну адаптацію та працездатність. А.М. Корнієнко, М.Г. Романюк підкреслюють згубний вплив запальних процесів на репродуктивну функцію у жінок і розвиток ексреторно-токсичної безплідності у чоловіків [12].

Однією з причин розладів репродуктивної функції у структурі гінекологічної захворюваності жінок фертильного віку є запальні захворювання жіночих статевих органів, які в сучасних умовах мають тривалий, торпідний перебіг. У зв'язку з напруженням системи адаптації при запальних процесах поступово формується патологічний стероїдогенез, що призводить до різноманітних форм порушень менструального циклу. Запальні процеси та їхні наслідки негативно

впливають не тільки на репродуктивну, але й на нервову, ендокринну системи, на психоемоційний статус пацієнток. Н.П. Дзісь звертає увагу на те, що значно помолодшав контингент пацієнток із запальними захворюваннями придатків матки. Розлади менструального циклу після перенесених запальних захворювань фіксують у 33,0% випадків, і найбільшу частину з них становлять циклічні дисфункції маткової кровотечі, зумовлені недостатністю лютеїнової фази менструального циклу. Ця форма порушень характерна як для юнацького, так і для репродуктивного віку [9].

Основним пусковим механізмом розвитку запалення придатків матки, без сумніву, є мікробна інвазія. В останні роки відбулися суттєві зміни в етіологічній структурі запальних захворювань статевих органів. Зокрема, значно зросла частота запальних захворювань, зумовлених збудниками «другого покоління» – хламідіями, уреаплазмами, мікоплазмами, вірусами. Несвоєчасне і неадекватне лікування гострих запальних процесів внутрішніх статевих органів, а також відсутність їхньої профілактики пояснює високу частоту хронічного сальпінгоофориту [9]. Також слід зауважити, що останнім часом значна увага приділяється вивченню поширеності та ролі вірусів у структурі захворювань, що передаються статевим шляхом.

Урогенітальні інфекції у жінок призводять до інфекційних ускладнень у формі запальних захворювань органів малого таза і до серйозних порушень репродуктивної функції: трубної безплідності і позаматкової вагітності, а також впливають на внутрішньоутробний розвиток плода, результат пологів і перебіг післяпологового періоду. Як зазначає А.М. Корнієнко, моноінфекція спостерігається рідко, і в генезі усіх патологічних змін, що відбуваються в організмі людини, особливо в урогенітальному тракті, лежать мікст-інфекції. До розвитку урогенітальних мікст-інфекцій призводить застосування оральних і внутрішньоматкових контрацептивів, виключаючи використання бар'єрних методів, необгрунтоване застосування антибактеріальних препаратів, кортикостероїдів [12].

М.Г. Романюк окреслює характерні особливості перебігу урогенітальних інфекцій:

- тривале носійство;
- наявність атипичних або безсимптомно перебігаючих форм;
- полісимптоматика;
- схильність до тривалого хронічного перебігу, часто латентного;
- рецидивний характер захворювання;
- висока контагіозність;
- відсутність стійкого імунітету;
- тенденція до поширення інфекції;
- статевий шлях зараження;
- тяжкість ускладнень;
- можливість трансплацентарної передачі цих інфекцій плоду і новонародженому.

Мікст-інфекція у ранні терміни вагітності іноді призводить до мимовільного абортів, а інфікування у пізні терміни – до гіпотрофії плода, передчасного вилиття навколоплідних вод, хоріоамніоніту, внутрішньоутробного інфікування плода.

Механізм розвитку захворювання, як свідчать дослідження А.М. Корнієнко і М.Г. Романюк, залежить від імунного статусу людини, масивності інфікування, патогенності і вірулентності інфекційного агента і багатьох інших причин. Ускладненнями урогенітальної мікст-інфекції є виражені порушення імунорегуляції, що пов'язані з пригніченням рівня Т-лімфоцитів, Т-хелперів, зниженням рівня інтерферонів у здорової людини. Відзначено також високий ступінь участі асоційованих інфекцій у виникненні і розвитку запальних захворювань органів малого таза, здатність мікроорганізмів

взаємно «обтяжувати» перебіг основного захворювання і його результат, а також труднощі, що виникають під час лікування асоційованих форм.

Клінічні прояви урогенітальних асоційованих інфекцій у жінок досить широкі: від безсимптомного носійства до виражених запальних явищ. Бартолініт – запалення великих залоз присінка піхви – зазвичай катарального характеру, уражуються лише устя вивідних проток залози, але при змішаній інфекції з гонококами, трихомонадами і гнійними бактеріями іноді розвивається гострий абсцес великої залози присінка піхви з лихоманкою і сильним болем.

Ендоцервіцит – типовий прояв урогенітального хламідіозу. Частіше перебігає безсимптомно, але іноді спостерігаються білі, тягучий біль внизу живота. Навколо отвору каналу шийки матки утворюються ерозії, а з каналу витікають слизово-гнійні виділення.

Ендометриїт – запальний процес, що іноді виникає у післяпологовий або післяабортний період. У гострих випадках температура тіла підвищується до 38–39 °С, з'являються біль внизу живота, рясні слизисто-гнійні виділення з каналу шийки матки, порушується менструальний цикл.

Сальпінгіт – найчастіший прояв висхідної інфекції, часто у запальний процес залучаються яєчники (сальпінгоофорит). Зазвичай ці ускладнення перебігають субклінічно, і їх виявляє тільки гінеколог під час обстеження у зв'язку з безплідністю. Іноді відзначаються біль внизу живота, виділення з піхви, порушення менструального циклу, дизуричні явища [12].

Пельвіоперитоніт – запалення частини тазової очеревини, обмежене ділянкою малого таза, що спостерігається при висхідній інфекції досить часто як результат несвоєчасного лікування. Може перебігати субклінічно і гостро, з різким болем, що спочатку локалізується внизу живота, з симптомами подразнення очеревини, підвищенням температури тіла тощо. Гострий пельвіоперитоніт може бути спровокований медичним абортотом, пологам, оперативними втручаннями, що спричинили загострення латентної урогенітальної інфекції [12].

Як свідчать дослідження А.М. Корнієнко і М.Г. Романюк, у чоловіків спектр захворювань, спричинених специфічними і неспецифічними збудниками, також широкий:

- 1) уретрит – від безсимптомного перебігу до рясних виділень із зудом, порушенням сечовипускання;
- 2) простатит – виражений больовий синдром, дизуричні явища, порушення статевої функції і патоспермія;
- 3) везикуліт – від безсимптомного перебігу до вираженого больового синдрому та порушення репродуктивної функції;
- 4) калікуліт – дизоргазмичні порушення.

Ізольовані ураження органів сечостатевого тракту у чоловіків зустрічаються набагато рідше, ніж поєднані. У більшості випадків лікар має справу відразу із запальними явищами у декількох органах [12].

Узагалі, у ЗПСШ є свої особливості етіології, епідеміології, патогенезу, лікування і профілактики. У світі щорічно реєструють понад 700 млн осіб із ЗПСШ. За даними ВООЗ, в європейських країнах збільшується поширеність ЗПСШ, переважає хламідійна інфекція. Її щороку виявляють більш ніж у 90 млн людей, особливо часто в країнах, що розвиваються. По всьому світу інфіковано хламідіями понад 1 млрд людей. Хламідійну інфекцію частіше виявляють у жінок, у 3/4 випадків – у віці 15–24 років. Підвищується частота хламідійної інфекції у поєднанні з мікоплазмозом, трихомонадозом, герпетичною, гонококовою, папіломавірусною ЗПСШ. Без своєчасної діагностики та лікування ЗПСШ у подружньої пари можуть виникнути ускладнення, у першу чергу у формі безплідності [11].

Безплідність у шлюбі – патологія, що досить поширена у світі і є значущою особистісною, медико-біологічною, со-

ціальною і демографічною проблемою сьогодення. У своїх дослідженнях F.H. Comhaire відзначає, що відомості про поширеність безплідності в світі досить суперечливі, їхні показники у різних регіонах сильно відрізняються. F.H. Comhaire зазначає, що частка пар, які звертаються по медичну допомогу з приводу безплідності, становить близько 4–20% [27].

За даними ВООЗ, рідше безплідність діагностують у країнах Середнього Сходу, а найчастіше – у Центральній Африці. В економічно розвинених країнах, на відміну від країн, що розвиваються, безплідність поширена менше [7].

За останніми даними Європейського товариства репродуктології та ембріології людини (ESHRE), в Україні на безплідність страждає близько 1 млн подружніх пар, тобто 15–17%. Цей показник у дійсності може бути ще вищий, оскільки, за результатами соціологічних опитувань Н.О. Рингач, кількість існуючих випадків безплідності значно перевищує число звернень по медичну допомогу з цього приводу [19].

Дослідження І.І. Горпинченка, В.П. Стусь, Д.І. Малишкіна свідчать, що до 15% всіх пар репродуктивного віку не в змозі досягти вагітності природним шляхом після одного року регулярного статевого життя без запобігання – це 80 млн чоловік у світі. За статистикою у 80–85% подружніх пар зачаття відбувається протягом 12 міс статевого життя без контрацепції, а ситуації, коли вагітність за цей період часу не настала, розцінюються як можлива безплідність, і пацієнтам рекомендують обстеження. Дані, які отримані за останні 20 років, свідчать, що приблизно у 30% випадків при виникненні проблем із зачаттям відіграє роль тільки чоловічий фактор і приблизно у 20% випадків порушення виявляють як у чоловіка, так і у дружини. Отже, чоловічий фактор відіграє роль у 50% випадків безплідності [7]. За даними K.Tremellen, труднощі з зачаттям виникають у кожного двадцятого чоловіка або в кожній четвертій парі у розвинених країнах [34].

Згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я, існує 22 причини жіночої безплідності та 16 – чоловічої. Якщо причиною безплідного шлюбу є те чи інше захворювання в організмі жінки, то говорять про жіночу безплідність, яку виявляють у 40% випадків [24].

За даними Д.О. Филишок, запальні захворювання органів малого таза, що реєструють у 60–65% жінок репродуктивного віку, виникають внаслідок хронічних інфекційних захворювань, надзвичайно несприятливо впливають на репродуктивну функцію жінок, зумовлюючи у них розвиток синдрому хронічного тазового болю – у 24%, безплідності – у 40%, невиношування вагітності – у 45%, ектопічної вагітності – у 3% пацієнток [23].

У рамках спеціальної програми ВООЗ з репродукції людини виділено 22 фактори, здатних зумовити безплідність у жінки:

- сексуальна дисфункція,
- гіперпролактинемія,
- органічні порушення гіпоталамо-гіпофізарної ділянки,
- аменорея з підвищеним рівнем фолікулоstimулювального гормону,
- аменорея з нормальним рівнем естрадіолу,
- аменорея зі зниженим рівнем естрадіолу,
- олігоменорея,
- нерегулярний менструальний цикл/ановуляція,
- ановуляція з регулярним циклом,
- вроджені аномалії розвитку статевих органів,
- двостороння непрохідність маткових труб,
- спайковий процес у малому тазі,
- ендометріоз,
- набута патологія матки і шийки,
- набуті порушення прохідності маткових труб,
- набуті ураження яєчників,
- туберкульоз статевих органів,

- ятрогенні фактори,
- системні хвороби,
- негативний посткоїтальний тест,
- невстановлені причини.

На підставі існуючих факторів Д.О. Филишок визначає наступні ключові варіанти безплідності у жінок:

- 1) трубна безплідність, зумовлена патологією маткових труб;
- 2) ендокринна безплідність, пов'язана з розладами у діяльності системи залоз внутрішньої секреції;
- 3) безплідність, зумовлена переважно анатомічними порушеннями у ділянці піхви і матки;
- 4) імунологічна безплідність, що спричинена явищами сенсibiлізації жіночого організму [23].

У мультицентрових дослідженнях ВООЗ із вивчення причин безплідності було встановлено, що найбільш частими її причинами у жінок є непрохідність маткових труб та ендокринна патологія. Порушення менструального циклу, несвоєчасне менархе, ожиріння та переривання першої вагітності шляхом медичного аборту – найбільш вірогідні фактори розвитку ендокринної безплідності. Вітчизняні вчені під час вивчення гормонального гомеостазу у жінок із поєднаними формами безплідності дійшли висновку, що в останній час значно збільшилася частка поліфакторних форм жіночої безплідності. Н.П. Дзісь визначає, що трубно-перитонеальна форма безплідності є однією з найтяжчих патологій щодо відновлення репродуктивної функції. Частота її коливається від 35 до 60%. Основною причиною пошкодження маткових труб із розвитком спайкового процесу і формуванням трубно-перитонеальної безплідності на сьогодні вважають перенесені запальні захворювання органів малого таза [9].

Дослідження С.В. Хміль продемонстрували, що трубний і перитонеальний фактори сьогодні є причиною безплідності у 25–35% жінок. До цього призводить спайковий процес у малому тазі, що спричинює перегин труб при збереженні їхньої прохідності. Трубна безплідність зумовлена анатомо-функціональними порушеннями у маткових трубах, непрохідність маткових труб нерідко виникає після гонорейного сальпінгіту, проте може бути наслідком й неспецифічного запального процесу. При цьому запальні процеси можуть бути причиною не лише непрохідності маткових труб, а й дистрофічних змін у їхній стінці, порушення перистальтики. Велике значення в етіології безплідності мають аборти, тому що вони зумовлюють запальні процеси у слизовій оболонці матки з наступними дистрофічними змінами, що перешкоджає імплантації. Сальпінгоофорити можуть призводити до порушення овуляції, а якщо вона відбувається, то спайковий процес не дає можливості яйцеклітині потрапити до маткової труби. Також безплідність може бути зумовлена станом слизової оболонки матки, коли внаслідок перенесених запальних процесів, повторних вишкрібав стінок порожнини матки, дії припікаючих хімічних речовин ендометріїю зазнає дистрофічних змін, що перешкоджає процесу імплантації і призводить до маткової форми аменореї [24].

Д.О. Филишок підкреслює, що трубну безплідність нерідко діагностують у поєднанні з ендокринними порушеннями, ендометріозом, доброякісними пухлинами матки та яєчників. Причинами анатомічних порушень можуть бути: запальні захворювання (інфекції, що передаються статевим шляхом, перитоніт, апендицит), перенесені оперативні втручання на внутрішніх статевих органах, у тому числі аборти, післяпологові ускладнення, ендометріоз тощо [23]. Внутрішньоматкові синехії (зрощення) утворюються після травматичних вишкрібав під час абортів, маткових кровотеч, порушень відділення посліду. Безсудинні тяжі деформують порожнину матки, і клінічно це проявляється як синдром Ашермана – аменорея або гіпоменорея у поєднанні з овуляторною безплідністю [33].

Аборти як одна з причин безплідності завдають непоправної шкоди здоров'ю жінки і репродуктивному здоров'ю обох членів подружжя. Вимушене втручання у гормональний стан жінки у разі переривання вагітності є надзвичайним стресом для гормональної та нервової систем організму й може стати причиною невиношування вагітності (мимовільних викиднів та передчасних пологів), а також безплідності, особливо, якщо переривається перша вагітність. Запальні ускладнення, які можуть виникнути відразу після абортів або мати прихований хронічний перебіг, часто спричинюють доброякісні і злоякісні пухлини репродуктивних органів у майбутньому. Хірургічне втручання під час абортів супроводжується травмою тканин шийки та тіла матки, якої можливо запобігти, якщо попередити аборт і народити дитину або використовувати методи профілактики настання небажаної вагітності. На жаль, після абортів можуть виникати віддалені у часі ускладнення, перебіг яких тривалий і несподіваний, з серйозними наслідками, та лікування яких може бути довготривалим, недостатньо ефективним і дорогим. Навіть короткочасні ускладнення після абортів негативно впливають на сексуальні відносини, а такі ускладнення, як невиношування та безплідність, стають причиною соціального напруження у сім'ї та розлучень.

За даними центру Планування сім'ї ДУ ІПАГ НАМН України, у жінок з вторинною безплідністю зі штучним перериванням вагітності в анамнезі як етіологічний чинник переважали хронічні сальпінгофорити – 93,5%, спайковий процес органів малого таза – 62,5% та генітальний ендометріоз – 37,5%, які зумовлюють основну причину безплідності. І.Б. Вовк було встановлено, що відносна кількість вагітностей у жінок зі штучним абортів в анамнезі становила 2,8 на одну жінку, а відносна кількість пологів – лише 0,78 [4].

За даними Г.О. Толстанової, запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) займають лідируючу позицію серед гінекологічних захворювань в цілому. Особливу занепокоєність викликає той факт, що в останнє десятиліття частота ЗЗОМТ зросла в 1,5 рази, що вкрай несприятливо позначається на реалізації репродуктивної функції. ЗЗОМТ є однією з провідних причин порушень репродуктивної функції у жінок, оскільки рецидиви і хронізація запального процесу призводять до органічних змін в органах репродуктивної системи. Слід зазначити, що дослідження, проведені як вітчизняними, так і зарубіжними дослідниками, встановили, що у пацієнток з безплідністю, асоційованою із ЗЗОМТ, з генітальним ендометріозом і міомою матки, відзначається висока частота хронічного запального процесу в ендометрії. Багато дослідників свідчать про спектр порушень морфологічної будови ендометрія у безплідних жінок, який включає: гіперплазію ендометрія – до 15%, у 17% – поліпи, у 18% – хронічний ендометрит та його наслідки у формі фіброзу стромы [22].

М.Є. Яроцький вважає, що морфофункціональний стан ендометрія визначає можливість настання вагітності, благополучний її перебіг і успішне завершення. Однією з основних причин зниження фертильності (безплідність з невиношування вагітності) є недостатність ендометріальної функції, зумовлена як порушеннями функції яєчників, так і змінами структури самого ендометрія, що настають найчастіше у результаті запалення. Відомо, що частота патологічних змін ендометрія при безплідності досягає 88%, при неефективних спробах ЕКО – 77,5% [26].

Г.О. Толстанова зазначає, що порушення функціонального стану ендометрія та його рецептивності у період вікна імплантації вважається одним з провідних факторів, в основі якого порушення молекулярних механізмів, що призводять до порушення імплантації, плацентації і загибелі ембріона. Неадекватна рецептивність ендометрія відповідально приблизно за дві третини невдач імплантації, тоді як ембріон –

тільки за одну третину. Тому більшість авторів беззаперечно підкреслюють важливість функціонального стану ендометрія для успішності програми допоміжних репродуктивних технологій [22].

Також, за даними Є.А. Кремльової, однією з найбільш складних у подружньої пари з безплідністю залишається проблема забезпечення адекватного процесу імплантації. Зрив процесу імплантації, регуляція якого здійснюється при взаємодії ендокринної та імунної систем і опосередковується цитокинами, пов'язують з наявністю генітальних інфекцій, які найчастіше перебігають латентно і супроводжуються мікроекологічними змінами у біотопах репродуктивного тракту. На жаль, елімінація генітальної інфекції не завжди приводить до відновлення фертильності, що, можливо, пов'язано із залишковими мікроекологічними змінами у репродуктивній системі. Очевидно, що мікроекологічний стан визначається не тільки станом мікрофлори, а й імунологічними і біохімічними параметрами біотопа, у тому числі і цитокинового статусу, та є результатом взаємодії мікробіоти з макроорганізмом [14].

Дослідження А.Є. Дубчак демонструють, що у 67% жінок з безплідністю, асоційованою з генітальною інфекцією, зміни ендометрія були характерні для хронічного ендометриту (ХЕ), а у 33% пацієнток виявлено гіперпластично-диспластичні зміни. У 97% жінок з безплідністю на тлі ЗЗОМТ виявлені патологічні процеси в матці у формі хронічного ендометриту, поліпів, простої і/або вогнищевої гіперплазії базального шару ендометрія. Поліпи ендометрія виявлені у 45% випадків, серед них переважали залозисто-фіброзні поліпи, які становили 86% від усіх поліпів. Рідше виявляли фіброзні і залозисті поліпи ендометрія: 11,0% і 3% від усіх видів поліпів ендометрія відповідно.

Т.Д. Задорожна зазначає, що найбільш часто фіксують поєднання ХЕ з поліпами ендометрія і хронічним ендометритом, що відображає єдиний патофізіологічний механізм розвитку запального процесу у шийці і в порожнині матки. На другому місці за частотою – поєднання ХЕ з поліпами ендометрія і гіперплазією базального шару ендометрія. При цьому в основному спостерігається одночасно кілька патологічних процесів, що відображає складний зв'язок між різними патологічними процесами на тлі хронічного запалення і глибини пошкодження тканини [10].

Згідно з результатами досліджень Д.О. Филипоук, запальні захворювання органів малого таза мають полімікробну етіологію. Основний спектр таких захворювань представлений переважно змішаною мікробно-протозойно-вірусною інфекцією; концепція одного зі збудників втратила своє значення. Переважають збудники, що передаються статевим шляхом, – *Neisseria gonorrhoeae* (25–50%) і *Chlamydia trachomatis* (25–30%). У жінок із запальними захворюваннями органів малого таза також виділяють *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*.

Етіологічним фактором найчастіше є мікробна асоціація, яка може бути представлена як абсолютними патогенами з переважно статевим шляхом передачі, так і ендогенними анаеробами і аеробами. Мікробні асоціації сприяють кращій адаптації збудника і паразитуванню, посилюють патогенність кожного збудника, їхню стійкість до дії антибіотиків, що ускладнює лікування захворювання у цілому [23].

Провідна роль серед етіологічних факторів запальних процесів в органах малого таза, особливо у підлітків і жінок молодого віку, належить *Chlamydia trachomatis*. Так, збудник уrogenітального хламідіозу *Chlamydia trachomatis*, з одного боку, спричинює запальний процес у самих маткових трубах, що призводить до їхньої оклюзії внаслідок деструкції фіб-

рій і формування гідросальпінксу, а з іншого – зумовлює розвиток запальної реакції навколо маткових труб, що супроводжується зменшенням їхньої рухливості і перешкоджає нормальному захопленню і просуванню яйцеклітини. Безбезпека хламідіозу як причини безплідності полягає у його безсимптомному перебігу у 2/3 безплідних подружніх пар, що свідчить лише про тимчасову рівновагу між *Chlamydia trachomatis* і господарем в умовах, які обмежують, але не перешкоджають розмноженню патогенного внутрішньоклітинного мікроорганізму. За морфологічними характеристиками хламідія нагадує вірус тим, що є повністю внутрішньоклітинною бактерією, а саме – залежить від живильних речовин і енергії клітин господаря, та не синтезує АТФ, залишаючись енергетичним паразитом.

Збудник гонореї (*Neisseria gonorrhoeae*) спричинює розвиток спайкового процесу і зумовлює формування спайок у малому тазі. Вплив мікоплазмової і уреоплазмової інфекції на прохідність маткових труб пов'язаний із їхньою здатністю адсорбуватися на сперматозоїдах і досягати з їхньою допомогою верхніх відділів репродуктивного тракту жінок. Прикріплені до клітин миготливого епітелію маткових труб, ці мікроорганізми токсично впливають і спричинюють звуження або повну облітерацію труб, внаслідок чого значно порушується просування яйцеклітини у порожнину матки і виникають передумови до розвитку позаматкової вагітності. Крім того, адсорбуючись на сперматозоїдах, мікоплазми та уреоплазми зменшують їхню рухливість і притічують їхню здатність до пенетрації в яйцеклітину.

За результатами досліджень Д.О. Филиппук встановлено, що гонококи, трихомонади і деякі інші збудники сексуально-трансмисивних захворювань здатні уражати непошкоджений епітелій маткових труб і ендометрія, тим самим готуючи умови для інвазії менш вірулентних анаеробів. Суперінфекція анаеробами відбувається у більш пізні терміни захворювання, тобто посилюється роль вторинного інфікування аутоінфекцією, особливо за наявності бактеріальної інфекції піхви. Транслокації аутоінфекції сприяють сперматозоїди і трихомонади, завдяки їхнім адгезивним властивостям і високій рухливості, наявності різної протеазної активності. Так, у трихомонад наявний «клітинний роз'єднувальний фактор», за допомогою якого паразит проникає у міжклітинний простір і, розм'якшуючи тканину, сприяє проникненню туди бактерій і формуванню вогнища запалення. Активність «клітинного роз'єднувального фактора» втрачається при рН нижче 4,5 і знижується за наявності р-естрадіолу, тому підвищення вагінального рН і гіпоестрогенія при трихомонаді можуть стати критичними у патогенезі запального захворювання [23].

Зросла роль мікст-інфекції, тобто бактеріально-вірусної, – поєднання мікоплазмової, уреоплазмової інфекції з вірусом простого герпесу 1-го і 2-го типів, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна–Барр та вірусом папіломи людини. Також виділяють запальні захворювання органів малого таза, асоційовані з ВІЛ. Більшість авторів відзначає, що у разі формування хронічного запального процесу у більшості хворих мікробний фактор у виникненні загострення вже не відіграє суттєвої ролі. Під впливом специфічних чинників розвивається картина, що відтворює більшою чи меншою мірою початковий патологічний процес. Часто індуктором процесів загострення є герпетична інфекція.

Д.О. Филиппук підкреслює, що близько 33% випадків хронічних запальних процесів у пацієнток із трубно-перитонеальною безплідністю мають хламідійну природу, тоді як при хронічному запаленні в ендометрії переважають представники умовно-патогенної мікрофлори – міко- й уреоплазми, стрепто- та ентерококи, ентеро- і коринебактерії та їхні поєднання. При цьому, як зазначає автор, перитонеальна безплід-

ність характеризується наявністю морфологічних змін стінок маткових труб, у тому числі найбільш діагностичне значення мають чергування ділянок склерозу з вогнищами дифузійної лімфогістіоцитарної інфільтрації, роз'єднання ходу м'язових волокон, редукція капілярів і варикозне розширення венул у поєднанні з васкулітом й артеріосклерозом інших судин, дистрофією нервових волокон, деформацією просвіту труби за рахунок утворення мікрокіст і дивертикулів з їхнім звипненням в ендосальпінксі. Крім того, у жінок з трубно-перитонеальною безплідністю, крім порушення прохідності маткових труб і наявності спайкового процесу у малому тазі, певну роль у розвитку інфертильності відіграють зниження гормональної функції яєчників і оваріального резерву, а також порушення рецепторності ендометрія внаслідок формування у таких пацієнток ХЕ [23].

Хронічний ендометрит – клініко-морфологічний синдром, за наявності якого у результаті персистувального пошкодження ендометрія інфекційним агентом виникають множинні вторинні морфофункціональні зміни, що порушують циклічну трансформацію і рецептивність слизової оболонки тіла матки. Деякі автори зазначають, що частка хворих з клінічними проявами ХЕ не перевищує 3,3%, проте частота захворювання залежить від характеру нозологічної патології: так, ХЕ виявляють у 68% пацієнток з трубно-перитонеальною безплідністю.

Г.О. Толстанова інформує, що 97,6% всіх випадків ХЕ припадає на віковий інтервал від 26 до 35 років, який є найбільш важливим у реалізації репродуктивної функції [22].

За даними Н.В. Авраменко, частота ХЕ у жінок із безплідністю коливається від 12,3 до 60,4%, будучи єдиною причиною безплідності у 18,8% випадків. Крім того, в 47,3% випадків безплідності, асоційованої з ХЕ, виявляють і трубно-перитонеальний фактор безплідності [1].

За даними В.І. Краснопольського, спектр генітальної інфекції, виявленої під час ПЛР-діагностики виділень з каналу шийки матки і порожнини матки у пацієнток з ХЕ, включає: хламідіоз – у 14,9%, генітальний герпес – у 33,6%, уреоплазмоз – у 37,8%, мікоплазмоз – у 11,6%, цитомегаловірусну інфекцію (ЦМВ) – у 18,9% хворих. З огляду на сучасні особливості перебігу ХЕ з переважанням стертих форм захворювання, останнім часом все частіше основною клінічною ознакою ХЕ вважають порушення репродуктивної функції у формі безплідності, включаючи неефективність екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [13].

Також одним із факторів ризику виникнення порушень репродуктивної функції та у подальшому – безплідності, як зазначає Н.П. Дзись, є ектопічна вагітність, частота якої за статистичними даними за останні роки невпинно зростає у всьому світі, та є також наслідком запальних змін маткових труб [9].

Але разом з цим частіше з'являються публікації про виникнення позаматкової вагітності у незмінених запальним процесом маткових трубах. У таких випадках однією з причин може бути гормонозалежний процес регуляції скорочень маткових труб. Більшість факторів ризику виникнення ектопічної вагітності, що визнані ВООЗ, такі, як запальні процеси, аборти, операції на придатках матки, застосування внутрішньоматкових контрацептивів, супроводжуються також і змінами гормонального статусу, а отже, і перистальтики маткових труб.

Хронічні ЗПСШ у юних жінок в умовах сьогодення, на думку О.В. Ромащенко, Л.Ф. Яковенко, Н.О. Мироненко, заслуговують на особливу увагу не лише з причини їхньої зростаючої частоти, а в першу чергу через спектр порушень репродуктивної функції. Унаслідок перенесеного одного або декількох епізодів загострення сальпінгіту частота виникнення позаматкової вагітності у декілька разів вища серед

юних жінок порівняно з пацієнтками репродуктивного віку з аналогічною патологією. Частота виникнення безплідності як результату перенесеного епізоду гострого сальпінгіту становить 6,0–60,0% і залежить від виду інфекції, що спричинює запальний процес, віку пацієнтки (ступінь ризику репродуктивних порушень серед юних жінок вище у декілька разів). Смертність при гострому сальпінгіті становить 0,29 на 100 000 жінок у віці від 15 до 40 років [20].

Багаторічний клінічний досвід американських колег свідчить, що безплідність як результат одноразового епізоду захворювання статевих органів виникає в 11,4% випадків, після двох епізодів – у 23,1%, а після численних випадків – у 54,3% [35].

І.І. Горпинченко підкреслює, що у 40% випадків безплідний шлюб зумовлений чоловічою безплідністю. Чоловічий фактор вважається причиною безплідного шлюбу у тому випадку, якщо жінка здорова, а чоловік має порушення в утворенні чи дозріванні сперматозоїдів, запліднювальній здатності сперми, сексуальній чи еякуляторній функції [7].

На думку С.В. Хміль, причиною чоловічої безплідності може бути порушення сперматогенезу як наслідку перенесеного запального процесу, травм, інфекційних захворювань у дитинстві (особливо епідемічного паротиту), урогенітальних інфекцій у формі орхіту та епідидиміту (гонорея), наявності крипторхізму, варикоцеле, а також інтоксикації алкоголем, хімічними агентами. Велике значення у розвитку безплідності у чоловіків мають вірус простого герпесу та хламідійна інфекція, за наявності якої сперма може переносити інфекцію у жіночі статеві органи [24].

М.В. Поворознюк також визначає, що вагомим фактором чоловічої безплідності є інфекційно-запальні захворювання статевих органів. Частота цієї патології серед причин безплідності у чоловіків у різних регіонах значно відрізняється і становить, за даними окремих досліджень, від 1,6% до 60% випадків. Вплив урогенітальних інфекцій на розвиток безплідності у чоловіків залежить від поширеності цієї патології та доступності медичної допомоги [17].

На думку деяких фахівців, у західних країнах інфекційно-запальні захворювання відіграють незначну роль у виникненні чоловічої безплідності. А у країнах Африки це найбільш поширена причина безплідності у чоловіків [31].

Водночас, за даними італійських вчених, інфекції уrogenітального тракту спричинюють безплідність у чоловіків у 15% випадків [29]. Бельгійські дослідники відзначають, що «фахівці, які займаються лікуванням субфертильних чоловіків, зазвичай виявляють інфекційне ураження придаткових статевих залоз». Тобто інфекційний фактор може бути поширеною або основною причиною чоловічої безплідності і в західноєвропейських країнах. У Росії інфекційна уrogenітальна патологія є найбільш значущою причиною порушень чоловічої репродуктивної функції; її діагностують значно частіше, ніж на Заході [17].

Інфекції уrogenітального тракту у чоловіків належать до числа потенційно курабельних захворювань при чоловічій безплідності. Незважаючи на те що запальні захворювання чоловічих статевих органів мають провідне значення у генезі безплідності у чоловіків, механізм виникнення патологічних змін репродуктивної функції до кінця не з'ясований. Не зовсім зрозуміло є роль представників епідермальних стафілококів на розвиток безплідності; щодо питання ступеня уразливості чоловічих статевих клітин мікроорганізмами дані суперечливі. Механізм тропної дії на яєчка вірусу епідемічного паротиту не з'ясований. Аналогічна картина спостерігається при хворобі Рейтера і амікробному уретриті.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, розрізняють уретрит, простатит, орхіт та епідидиміт. Усі вони об'єднані загальним поняттям – інфекції придаткових чоловічих статевих залоз.

Однак не існує прямих даних, що підтверджують негативний вплив інфекцій на якість еякуляту і фертильність чоловіків.

Дослідженнями В.П. Стусь встановлено, що найбільш частими збудниками інфекцій, які передаються статевим шляхом і спричинюють уретрит, є *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* і *Neisseria gonorrhoea*. Вплив уретриту на якість еякуляту і фертильність не доведений, позаяк останній контактується матеріалом з ураженого сечівника [7].

На сьогодні встановлено, що найбільш частою причиною репродуктивних порушень у чоловіків в Україні є інфекційно-запальні захворювання статевих органів і, передусім, хронічний простатит. За даними дослідження М.В. Поворознюк, інфекційно-запальна патологія уrogenітальної системи як окремий самостійно діючий фактор призводить до зниження фертильності у третини (35,5%) осіб із безплідністю у парі. У 26,4% пацієнтів причиною порушень генеративної функції є хронічний простатит, у 5,0% – поєднання хронічного простатиту з хронічним везикулітом або хронічним епідидимітом, у 4,1% – тільки хронічний епідидиміт. У 12,3% пацієнтів із безплідністю у шлюбі причиною зниження репродуктивної здатності є одночасно як інфекційно-запальні, так і незапальні ураження статевих органів і здебільшого варикоцеле. Той факт, що проведення протизапальної терапії у цих осіб у більшості випадків суттєво покращує або повністю нормалізує показники спермограми, свідчить про негативний вплив на стан чоловічої фертильності передусім саме запальних захворювань сечостатевої системи. У 16,2% пацієнтів з патоспермією, не зумовленою запальними ураженнями статевих органів, і у 12,7% осіб з нормозооспермією спостерігається безсимптомне інфікування органів уrogenітальної системи внутрішньоклітинними і бактеріальними патогенами [16].

Останнім часом з'являється все більше даних, що підтверджують участь хламідій, мікоплазм, уреоплазм у розвитку хронічного простатиту і порушень чоловічої репродуктивної функції. В.О. Божедомовим було вивчено етіологічні чинники хронічного запалення передміхурової залози у 283 безплідних чоловіків. Переважаючими патогенами були визнані типові грамнегативні мікроорганізми, перш за все, кишкова паличка. Однак у секреті передміхурової залози виявляли внутрішньоклітинні патогени, такі, як хламідії і мікоплазми, що може свідчити про їхній можливий вплив на розвиток хронічного запалення [3].

Також найбільш частими причинами вторинної безплідності у чоловіків, як демонструють дослідження І.І. Горпинченка, є хронічний неспецифічний простатит, що перебігає як самостійно (40,6%), так і у поєднанні з іншими захворюваннями статевих органів (35,3%), епідидиміт (10,5%), варикоцеле (8,3–10,1%). Зв'язок чоловічої безплідності з епідидимітом і простатитом встановлений. При хронічному неспецифічному простатиті відбувається порушення функції статевих органів – розлад фаз копулятивного циклу і генеративної функції.

Ускладнення хронічного простатиту епідидимітом і орхітом при двосторонньому процесі часто призводить до безплідності. Причиною останнього є або обтурація сім'явидних проток, або порушення сперматогенезу і дозрівання сперматозоїдів у придатку яєчка. У кожному конкретному випадку причина безплідності може бути встановлена під час мікроскопічного дослідження еякуляту. Крім того, запальний процес у придатку яєчка і яєчках зазвичай несприятливо відбивається на продукції останніми андрогенів. Зниження рівня андрогенної насиченості організму погіршує трофіку передміхурової залози і зумовлює посилення запалення в ній. Відсутність спроможності до запліднення спостерігається у 18,2% хворих на хронічний інфекційний простатит, 72,2% хворих на простатоз і у 29,1% хворих з рідкісними формами простатиту [7].

С.В. Садіковим було встановлено кореляцію хронічного простатиту з розвитком чоловічої безплідності [21].

На думку І.І. Горпинченка, хронічний простатит посідає провідне місце у патогенезі безплідності, тому що в патогенезі олігоспермії важливу роль відіграють імунологічні механізми, зумовлені фіксацією на сперматозоїдах IgG, IgA, IgM, пригніченням Т-супресорних лімфоцитів у секреті передміхурової залози і активізацією В-лімфоцитів і Т-хелперів. Як за наявності безплідності, так і за наявності нормальної репродуктивної функції у хворих з хронічним простатитом низька екскреція глюкокортикоїдних гормонів супроводжує пригнічений стан Т-системи імунітету і наростання вираженості аутоімунних реакцій. Динаміка зниження загальної глюкокортикоїдної активності відбувається паралельно ступеню пригнічення функціонального стану Т-системи імунітету. При безплідності, зумовленої хронічним простатитом, утворюються антиспермальні антитіла, які діляться на спермаглютинувальні, спермімобілізувальні і спермотоксичні. Вони належать до імуноглобулінів класу G, M і A. За наявності титру антитіл 1:64 у сироватці крові у спермі може спостерігатися спермаглютинація. Зміна рівнів IgA і IgG знижує ймовірність запліднення.

Узагалі, при простатиті розвиваються три форми безплідності:

- 1) екскреторно-токсична;
- 2) екскреторно-обтураційна;

3) поєднана, за якої настає стійка олігозооспермія з наявністю дискінезису, зі зміною структури і пенетраційної здатності сперматозоїдів [7].

Також патогенез чоловічої безплідності при простатиті В.О. Божедомов пояснює залученням до запального процесу сім'яних пухирців, бульбоуретральних і уретральних залоз. До можливих механізмів зниження чоловічої фертильності належать: розвиток стриктур сечівника і еякуляторних порушень, підвищення продукції активних радикалів кисню поліморфноядерними лейкоцитами сперми, порушення секреторної функції передміхурової залози, стимуляція продукції антиспермальних антитіл, а також вплив патогенних мікроорганізмів [3].

Хронічний запальний процес створює умови до виникнення олігозооспермії. А тривалий перебіг запального процесу у передміхуровій залозі в першу чергу відбивається на статевій і репродуктивній функціях. Механізм розладів статевої функції у результаті перенесеного нелікованого простатиту вивчений недостатньо. Копулятивна функція страждає також за наявності склерозу передміхурової залози [7].

На думку експертів Європейської асоціації урологів, хронічний простатит є одним з найважливіших факторів ризику порушення чоловічої фертильності. Мета-аналіз 12 досліджень W. Fu та співавторів продемонстрував, що запальні зміни передміхурової залози негативно позначаються на показниках спермограми у пацієнтів з хронічним простатитом [28].

За даними дослідження І.І. Горпинченка, В.П. Стусь, Д.І. Малишкіна, у 10–20% випадків безплідність була зумовлена інфекційними захворюваннями уrogenітального тракту, а внутрішньоклітинні мікроорганізми (мікоплазми, хламідії, уреоплазми) можуть впливати на сперматозоїди, порушуючи їхню функцію і спричиняючи апоптоз [7].

В.О. Божедомов вважає, що зниження фертильності чоловіків зумовлено недостатньою кількістю сперматозоїдів і/або їхньою поганою якістю. Скорочення вимог до кількісних показників спермограми в останній, 5-й редакції керівництва ВООЗ з дослідження сперми відображає, у тому числі, визнання провідної ролі функціональних порушень сперматозоїдів при безплідності. В останні роки у якості лабораторного критерію нормальної репродуктивної функції чоловіка стали застосовувати оцінку структурних порушень хроматину сперматозоїдів: його адекватної упаковки і наявності розривів (фрагментації) ДНК. Будь-які аномалії у структурі

хроматину і цілісності ДНК можуть призвести до порушень запліднення і розвитку зародка. Існують кілька різних рівнів аномалій хроматину сперматозоїдів:

1) порушення фізичної цілісності молекули ДНК у формі розриву одного або обох полінуклеотидних ланцюгів (фрагментація);

2) дефекти ядерних білків, що перешкоджають перетворенню гістонів на протаміни і подальшому ущільненню ДНК;

3) порушення просторової третинної структури хроматину [2].

Після закінчення упакування хроматину на завершальних стадіях сперматогенезу велика частина ДНК сперматозоїдів людини асоційована з протамінами, тільки 50–15% залишається пов'язаною з гістонами. В.О. Божедомов припускає, що ці ділянки після запліднення першими стають місцями транскрипції і потрібні для активації всього чоловічого геному. Але через те, що ці ділянки ДНК залишаються незахищеними протамінами, вони особливо чутливі до дії пошкоджувальних факторів. В.О. Божедомовим виявлено взаємозв'язок пошкодження ДНК і апоптотичних маркерів з активними формами кисню (АФК) і окиснювальним стресом (ОС): від 30 до 80% чоловіків стають субфертильними у результаті шкідливої дії ОС на сперматозоїди.

Факторами, що призводять до пошкодження ДНК у результаті ОС, вважають:

- дефіцит антиоксидантів у продуктах харчування;
- надмірне споживання алкоголю;
- паління;
- пестициди (типу ліндану, метоксихлору), гербіциди;
- діоксид сірки, дизельні мікрочастинки;
- випромінювання мобільного телефону;
- деякі лікарські препарати (циклофосфамід, ацетилсаліцилова кислота, парацетамол);
- простатит (бактеріальний, абактеріальний);
- хламідії, мікоплазми, уреоплазми;
- патогенні віруси: вірус простого герпесу, ВІЛ, гепатити В і С;
- хронічні інфекції (туберкульоз, малярія, хвороба Чагаса) тощо [2].

За даними І.І. Горпинченка, під час мікроскопії сперми на люмінесцентному мікроскопі при непошкодженій ДНК клітини флюоресцюють зеленим кольором, а з пошкодженням ДНК (поломка нитки ДНК) – червоним кольором. При екскреторно-токсичній безплідності і зі збільшенням концентрації естрогенів відсоток денатурованих ДНК становить 50,7%. При секреторній безплідності – 58,7%. При одночасній – 49,5%. При відносній – 60,6%. При споживанні алкоголю – 55,7%. У ліквідаторів ЧАЕС – 68,5%. Тому І.І. Горпинченком було введено поняття «ефективний спермальний рахунок» (ЕСР). Це зіставлення відсотка зелених клітин (з нормальною ниткою ДНК) і концентрації спермів в 1 мл сперми. У здорових чоловіків ЕСР становить вище 50 млн/мл [6].

Отже, сьогодні оцінювання структурних порушень сперматозоїдів має самостійне діагностичне і прогностичне значення для пацієнток з чоловічим фактором безплідності, у тому числі визначення, елімінація та лікування генотоксичних факторів.

Фертильність і безплідність при хронічному простатиті розрізняються наступним комплексом чинників, серед яких відзначають тривалість анамнезу хронічного простатиту, частоту рецидивів, наявність конкрементів у передміхуровій залозі, порушення дренажної функції сім'яних пухирців, фагоцитарну активність лейкоцитів й інші ознаки. Концентрація спермальних лейкоцитів і вираженість клінічних симптомів у пацієнтів не є незалежними факторами ризику розвитку безплідності. У дослідженні японських вчених (А. Hamada, А. Agarwal) було встановлено, що лейкоцитоспермія низького

рівня (0,2–1,0 млн/мл) може негативно впливати на чоловічу фертильність. Антибактеріальна терапія доксицикліном протягом трьох тижнів підвищує шанси на природне зачаття [30].

Порушення фертильності як наслідок інфекційно-запального процесу уrogenітального тракту, як зазначає В.О. Божедомов, також прямо пов'язане з окиснювальним стресом, який пошкоджує мембрану сперматозоїдів, знижує їх рухливість і здатність до запліднення [3].

До недавнього часу вважали, що наявність Ureaplasma urealyticum і чоловіча фертильність не пов'язані. Однак результати досліджень М. Reichart, І. Kahane, В. Bartoov, у яких оцінювали вплив Ureaplasma urealyticum на генетичний матеріал сперматозоїдів, продемонстрували, що, незважаючи на збереження показників фертильності сперми, інфікування Ureaplasma urealyticum призводить до пошкодження ДНК сперматозоїдів з подальшим негативним впливом на ембріогенез. Лікування пацієнтів, інфікованих Ureaplasma urealyticum, доксицикліном дозволило відновити параметри, що відображають нормальну структуру генетичного матеріалу сперматозоїдів [32].

Слід зазначити, що сьогодні існує великий арсенал лікувальних засобів для боротьби з патогенами, які спричинюють інфекційно-запальні захворювання чоловічої статеві сфери, а в подальшому – і безплідність у подружній парі. У цілому, лікування хронічного простатиту – це комплекс терапевтичних заходів, що проводять з метою усунення запалення у передміхуровій залозі. Етіологічне лікування хронічного простатиту спрямовано на боротьбу з інфекційними збудниками запального процесу у передміхуровій залозі. Міжнародні рекомендації найбільш ефективними засобами називають фторхінолони, макроліди, тетрацикліни, триметоприм. Ці препарати мають широкий спектр антимікробної дії і здатність накопичуватися у передміхуровій залозі у високих концентраціях. Препаратами вибору у разі їхньої неефективності і/або виявленні так званої атипової флори можуть бути ліпофільні тетрацикліни, зокрема доксицикліну моногідрат, і макроліди, серед яких найбільш високу активність щодо атипової флори має джозаміцин. Пацієнтам з хронічним простатитом, асоційованим з атиповими мікроорганізмами, доцільно проводити емпіричне антибактеріальне лікування джозаміцином і доксицикліном моногідратом [7].

Отже, чоловічий фактор у безплідному шлюбі відіграє дуже важливу роль. Визначення частоти і найбільш поширених і значущих чинників безплідності чоловіків у шлюбі необхідно для розроблення медико-соціальних заходів з метою його запобігання та подолання.

Адже, як відомо, найбільш доведеним механізмом розвитку безплідності у парі, що пов'язане з уrogenітальними інфекціями у чоловіка, вважають передачу їх партнерці з подальшим виникненням у неї запального процесу органів малого таза і розвитком непрохідності маткових труб. Тому чоловіки з інфекційно-запальними захворюваннями статевих органів не тільки самі страждають на безплідність, а й призводять до розвитку її у дружин. Інфекційні ураження сечостатевої системи у чоловіка зумовлюють також ризик для здоров'я і життя майбутньої дитини. У разі запліднення інфікованою спермою можливе інфікування ембріона, виникнення внутрішньоутробної інфекції і вад розвитку у плода, мимовільних викиднів. При цьому значна кількість чоловіків не знають про наявність у них статевих інфекцій і своєчасно не лікуються.

З урахуванням викладеного очевидно, що інфекційні ураження уrogenітальної системи у чоловіків не тільки найпоширеніша, а й дуже небезпечна причина порушень чоловічої фертильності.

У разі оцінювання стану репродуктивного здоров'я чоловіків із безплідністю у шлюбі передусім слід проводити ре-

гельне виявлення інфекційно-запальної патології статевих органів. Вважаємо за доцільне рекомендувати всім пацієнтам, які знаходяться у безплідному шлюбі, проведення мікроскопії уретрального зскрібка та, бажано, секрету передміхурової залози, бактеріологічного дослідження еякуляту, а також діагностики внутрішньоклітинних інфекцій, механізм передачі яких пов'язаний зі статевим шляхом.

У разі встановлення у чоловіка діагнозу інфекційно-запального захворювання або виявлення патогенів, що можуть його спричинювати, необхідно високопрофесійне лікування, яке враховує також результати обстеження дружини (статевої партнерки) [16].

Уrogenітальні інфекції також становлять особливу небезпеку, позаяк вони можуть перебігати безсимптомно, але дуже часто спричинюють багато ускладнень подальшої запланованої вагітності: гестоз, загрози переривання вагітності, завмерлі вагітності, мимовільні викидні, багатоводдя, пієлонефрит вагітних, плацентарну недостатність, передчасне відшарування плаценти, передчасні пологи, внутрішньоутробне ураження плода і новонародженого.

М.В. Макаренко зауважує, що за ураження ендометрія збудники інфекції порушують процес плацентації і розвитку посліду, що зумовлює виникнення вторинної плацентарної недостатності. Вони можуть уражувати плаценту (плацентит) і оболонки (хоріонамніоніт), призводити до утворення патогенних імунних комплексів, що істотно порушує функцію посліду як органу, який забезпечує плоду адекватне харчування і дихання, що у свою чергу призводить до затримки розвитку і гіпотрофії плода і до передчасного розвитку пологової діяльності [15].

В.В. Подольський зазначає, що наявність запального процесу на тлі інфекційних факторів захворювання уrogenітального тракту у жінок, особливо за наявності частих загострень, зниження імунного гомеостазу та відсутності адекватного лікування, може спричинити різноманітні ускладнення під час наступної вагітності та протягом періоду її виношування. Легка, мало- чи безсимптомна інфекція у вагітній можуть призвести до тяжких пошкоджень плода. Феномен інфікування значною мірою зумовлений тропізмом збудників до ембріональних тканин, а також тим, що клітини плода і плаценти з їхнім високим рівнем метаболізму є ідеальним середовищем для поширення цих збудників. Характер та ступінь інфекційних пошкоджень залежать від вірулентності мікроорганізму, особливостей перебігу інфекційного процесу у матері та стану імунної системи вагітної. За останні роки підвищилась частота перинатальної патології та захворюваності жінок, що спричинена інфекціями до настання вагітності [18].

Під час дослідження акушерського анамнезу В.В. Подольським було з'ясовано, що у жінок із хронічними запальними захворюваннями статевих органів протягом 3 років після лікування вагітність закінчилась нормальними пологамі у 34,5% пацієнток. При проведенні аналізу перебігу вагітності та пологів у жінок, що народили після лікування уrogenітальних інфекцій, В.В. Подольським було встановлено, що найбільш часто спостерігалися такі ускладнення вагітності, як:

- загроза переривання вагітності – 13,5%,
- загроза передчасних пологів – 9,3%,
- передчасні пологи – 5,1%,
- передчасне вилиття навколоплідних вод – 27,1%,
- слабкість пологової діяльності – 3,3%,
- дистрес плода та асфіксія новонароджених – 33,0%,
- інфікування плода – 26,2%,
- плацентарна дисфункція – 28,8%,
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – 4,2%.

Як зазначає В.В. Подольський, висока частота передчасного вилиття навколоплідних вод вірогідно пов'язана з

інфікуванням на тлі перенесених урогенітальних інфекцій в анамнезі у жінок і спричинена загостренням інфекційного процесу у статевих органах під час вагітності.

У жінок із запальними захворюваннями органів малого таза в анамнезі, які народили після лікування, діагностували порушення репродуктивного здоров'я під час вагітності та пологів, які проявлялися невиношуванням вагітності – 28,0% та порушенням стану плода та новонародженого – 33,0%. Частота виникнення дистресу плода та асфіксії новонароджених свідчить про погіршення стану здоров'я жінок даного контингенту протягом вагітності і про неадекватність або відсутність прегравідарної підготовки жінок з урогенітальними інфекціями [18].

Ураховуючи те, що у багатьох випадках причиною безплідності є захворювання обох – як чоловіка, так і жінки, то виникає так звана комбінована безплідність, за наявності якої необхідно проводити комплексне обстеження подружньої пари гінекологом та андрологом. У деяких випадках необхідні консультації терапевта, ендокринолога, уролога та сексопатолога.

Репродуктивное здоровье супружеской пары с урогенитальными инфекциями в анамнезе (Обзор литературы)

Т.Г. Романенко, Е.Н. Кротик, О.Л. Митина

В данной статье рассматривается актуальная проблема репродуктивного здоровья в семейной паре, которая имеет в анамнезе перенесенные урогенитальные инфекции. В обзоре современных исследований обобщены теоретические и статистические данные литературы за последние годы. Рассмотрены современные представления об этиопатогенезе мужского и женского бесплодия, а именно – влияния перенесенной урогенитальной инфекции на возникновение нарушений в женской и мужской мочеполовых системах. Акцентируется внимание на анализе проблемы осложнений по планированию беременности у пары, которая имела урогенитальную инфекцию в анамнезе.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье; урогенитальные инфекции; бесплодие, планирование беременности; микст-инфекции; семейная пара; заболевания, которые передаются половым путем.

лога. Бувають випадки, коли причиною безплідності у хворих є не одне захворювання, а сукупність декількох. Також безплідність можна виявляти і серед здорових та сумісних пар [7].

ВИСНОВКИ

Отже, узагальнюючи наведене вище, можна стверджувати, що більш поглиблене розуміння проблематики репродуктивного здоров'я у подружній парі, що має в анамнезі перенесені урогенітальні інфекції, а саме – проблеми безплідності, причиною якої є захворювання, що передаються статевим шляхом, дозволить знизити захворюваність жінок і чоловіків репродуктивного віку, а також підвищити якість їхнього життя, розумно підходити до планування і ведення подальшої вагітності.

Беручи до уваги велику медико-соціальну значущість проблеми інфекційно-запальних захворювань статевих органів, необхідне розроблення всебічних дієвих заходів, спрямованих на попередження цієї патології, якомога раннє її виявлення та адекватне лікування.

Reproductive health of married couple with urogenital infections in anamnesis (Literature review)

T.G. Romanenko, O.M. Krotik, O.L. Mitina

This article is devoted to the actual problem of reproductive health of married couple with urogenital infections in anamnesis. The review of modern research summarizes the theoretical and statistical data of recent years. It was considered the contemporary ideas about the etiopathogenesis of male and female infertility, namely the effects of transmitted urogenital infections on the occurrence of disorders in the female and male genitourinary systems. The attention is paid to the analysis of the complications of further planned pregnancy in the couple with the urogenital infections in anamnesis.

Key words: reproductive health, urogenital infections, infertility, pregnancy, mixed infection, married couple, sexually transmitted diseases (STDs).

Сведения об авторах

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

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

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авраменко Н.В. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин как ведущий фактор формирования тубно-перитонеального бесплодия // Запорожский медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 63–68.
2. Божедомов В.А., Липатова Н.А., Спориш Е.А. и др. Роль структурных нарушений хроматина и ДНК сперматозоидов в развитии бесплодия // Андрология и генитальная хирургия. – 2012. – № 3. – С. 83–91.
3. Божедомов В.А., Семенов А.В., Коньшев А.В. и др. Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-анамнестические и микробиологические аспекты // Урология. – 2015. – № 1. – С. 70–78.
4. Вовк І.Б. Аборт – предиктор порушення репродуктивного здоров'я жінки // Здоров'я України. – 2014. – № 1. – С. 44–47.
5. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем, на 2016–2021 гг.: на пути к ликвидации ИППП. Женева: ВООЗ, 2016. 60 с. [Global health sector strategy on sexually transmitted infections 2016–2021: Towards ending STIs. Geneva: WHO, 2016. 60 p. (In Russ.)].
6. Горпінченко І.І., Гурженко Ю.М., Імшинецька Л.П. Надання медичної допомоги хворим з чоловічим фактором безпліддя подружньої пари // Здоров'я України. – 2014. – № 4 (51). – С. 137–149.
7. Горпінченко І.І., Стусь В.П., Малышкин Д.И. и др. Мужское бесплодие: этиология, патогенез, классификация, диагностика и методы лечения: монография. – Днепр, 2016. – 344 с.
8. Державна служба статистики України. За редакцією І.Є. Вернера. – К., 2018. – 241 с.
9. Дзісь Н.П. До питання порушення репродуктивної функції у жінок із гінекологічною патологією запального та незапального генезу. Biomedical and biosocial anthropology. – 2014. – № 23. – С. 239–243.
10. Дубчак А.Є., Задорожна Т.Д., Мілевський О.В., Довгань О.І. Морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія в період «вікна імплантації» у жінок з безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань внутрішніх статевих органів // Здоров'я жінки. – 2015. – № 6 (102). – С. 178–181.
11. Калинина С.Н., Фесенко В.Н., Кореньков Д.Г., Волкова М.В. Диагностика и лечение репродуктивных нарушений у мужчин после перенесенных заболеваний, передаваемых половым путем // Андрология и генитальная хирургия. – 2017. – № 1. – С. 87–98.
12. Корниенко А.М., Романюк М.Г., Гурженко Ю.Н., Мельников С.Н., Щербак М.А. Эффективность препарата Ципролет А при лечении неспецифических воспалительных заболеваний урогенитальной сферы у супружеских пар // Сексология и андрология. – 2014. – № 3 (50). – С. 94–98.
13. Краснополський В.І. Влияние инфекций на репродуктивную систему

- тему женщин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 5. – С. 26–29.
14. Кремлева Е.А., Константинова О.Д., Черкасов С.В. Микробиологическое состояние вагинального биотопа пациенток, оппозитных по фертильности в программе ЭКО // Медицинский альманах. – 2010. – № 4 (13). – С. 95–97.
15. Макаренко М.В., Говсеев Д.А., Поповский А.С. Роль урогенитальной инфекции в прегравидарной подготовке женщин фертильного возраста // Здоровье женщины. – 2015. – № 1 (97). – С. 118–121.
16. Поворознюк М.В. Причины нарушений репродуктивного здоровья у мужчин из бесплодиям у шлюбі // Здоровье мужчины. – 2015. – № 2 (53). – С. 162–165.
17. Поворознюк М.В. Частота нарушений фертильности у мужчин из бесплодиям у шлюбі і роль інфекційно-запальних захворювань сечостатевої системи в їхньому виникненні // Здоровье мужчины. – 2014. – № 1 (48). – С. 122–127.
18. Подольський В.В., Дронова В.Л., Теслюк Р.С., Подольський В.В. Клініко-епідеміологічні та соціологічні дослідження для з'ясування порушень репродуктивного здоров'я та перинатальної патології у жінок при хронічних запальних захворюваннях статевих органів // Здоровье женщины. – 2012. – № 3 (69). – С. 177–181.
19. Рингач Н.О. Покращення репродуктивного здоров'я населення як напрям поліпшення умов реалізації дітородної активності // Medix antiaging. – 2010. – № 3. – С. 46–50.
20. Ромащенко О.В., Яковенко Л.Ф., Мироненко Н.О. Запальні захворювання органів малого таза у сексуально активних дівчат-підлітків як причина порушення репродуктивної функції у жінок фертильного віку // Здоровье женщины. – 2015. – № 6 (102). – С. 167–171.
21. Садіков С.В. Роль порушень функціонального взаємозв'язку сім'яників та передміхурової залози у патогенезі неплідності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 1997. – 20 с.
22. Толстанов Г.О. Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією: діагностика та тактика лікування бесплодия: Дис. канд. мед. наук. – К., 2018. – 159 с.
23. Филиппук Д.О. Хронічні вірусні захворювання як причина запальних процесів жіночих статевих органів та бесплодия // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2016. – № 2. – С. 106–110.
24. Хміль С.В., Хміль М.С. Досягнення та перспективи розвитку сучасних методів допоміжних репродуктивних технологій в лікуванні бесплодия // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2015. – № 4. – С. 3–7.
25. Штогрин О. Нерівність у галузі репродуктивного здоров'я як проблема державного управління // Ефективність державного управління. – 2014. – Вип. 38. – С. 99–106.
26. Яроцький М.Є., Семенюк Л.М. До питання оптимізації відновлення рецепторного потенціалу ендометрія пацієнток із синдромом полікістозних яєчників та звичним невиношуванням вагітності в анамнезі // Здоровье женщины. – 2016. – № 1 (107). – С. 162–166.
27. Comhaire F. Антивозрастное питание и пищевые добавки. Клиническая андрология: под ред. В.Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива: пер. с англ. Д.А. Бедретдиновой, Т.Н. Гармановой; под ред. О.И. Аполихина, И.И. Абдуллина. – М., 2011. – С. 701–709.
28. Fu W., Zhou Z., Liu S. et al. The effect of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) on semen parameters in human males: a systematic review and meta C analysis. PLoS One. 2014. Vol. 9, N 4.
29. Genital tract infections and infertility / Pellati D., Mylonakis I., Bertoloni G. Et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008. Vol. 140 (1). P. 3–11.
30. Hamada A., Agarwal A., Sharma R. et al. Empirical treatment of low C level leukocytospermia with doxycycline in male infertility patients. Urology. 2011. Vol. 78, N 6. P. 1320–1325.
31. Nalam R.L. Local signalling environments and human male infertility: what we can learn from mouse models. Expert Rev Mol Med. 2010. Vol. 12. P. e15.
32. Reichart M., Kahane I., Bartoov B. In vivo and in vitro impairment of human and ram sperm nuclear chromatin integrity by sexually transmitted Ureaplasma urealyticum infection. Biol. Reprod. 2000. Vol. 63, N 4. P. 1041–1048.
33. Siyen S. S. Neuroendocrinology reproduction // Reproductive Endocrinology, WB Saunders, 2001.
34. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. Hum. Reprod. Update. 2008. Vol. 14, N 3. P. 243–258.
35. Videla C., Carballal G., Kekikiam G., Juarez C., Gomez M.M., Filipo E., Garcia A. Chlamydia trachomatis and tubal obstruction sterility. Medicina. Vol. 54, № 4. 1994. P. 6–12.

Статья поступила в редакцию 22.05.2019

Маточные трубы и рак яичников (Обзор литературы)

Д.Г. Сумцов, М.Л. Куземецкая, Г.А. Сумцов

Медицинский институт Сумского государственного университета

В данном обзоре литературы представлен анализ современного состояния и путей решения проблемы рака яичников. Согласно киническим наблюдениям и проведенным в последние десятилетия морфологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим исследованиям, достаточно достоверно доказано, что первопричиной серозного рака яичников является патология слизистой оболочки маточной трубы. В маточной трубе в результате циркуляции элементов воспаления и канцерогенов возникает дисплазия слизистой оболочки с развитием преинвазивной и начальной инвазивной карциномы с последующим поражением яичников и брюшины таза. В ретроспективных анализах состояния здоровья больших контингентов женщин, которым в предыдущие годы были проведены перевязки или удаления маточных труб, установлено снижение заболеваемости серозным раком яичника от 30 до 90%. Сделаны выводы о возможности профилактики рака яичников путем оппортунистической сальпингэктомии в пострепродуктивном возрасте. Во многих странах мира (Канада, Китай, Франция, Италия, Австрия) начато внедрение такого метода профилактики. Считаем, что и в Украине назрела необходимость и имеются все возможности приступить к решению этой проблемы.

Ключевые слова: рак яичников, профилактика, оппортунистическая сальпингэктомия.

Самой сложной проблемой онкогинекологии остается рак яичников. Это второе по распространенности онкогинекологическое злокачественное заболевание и пятая по частоте во всем мире причина смерти от рака у женщин. По информации международного агентства по изучению рака (IARC), в мире ежегодно регистрируют более 225 000 больных со злокачественными опухолями яичников, а ежегодное число умерших превышает половину заболевших. В Украине, согласно Национальному канцер-регистру, число выявляемых ежегодно больных раком яичников превышает четыре тысячи и умирает не менее 2300 [2, 37, 42]. Проводимые в мире различные скрининговые и лечебные программы не дают ожидаемого эффекта, так как средняя 10-летняя выживаемость этой группы больных продолжает оставаться ниже 30% и существенно не улучшилась за последние 30 лет [9, 15, 41].

Основные причины таких катастрофических результатов: отсутствие адекватных скрининговых программ, скрытое течение заболевания, трудности диагностики, выявление опухолей в поздних стадиях. Например, в США в 2018 году среди впервые выявленных серозных злокачественных карцином яичников оказались 51% в III стадии и 29% – в IV стадии [42]. Из таких групп больных, даже после интенсивной терапии по современным клиническим протоколам, выживают 5 лет не более 20–40%, тогда как выявленные в I стадии – более 90% [9, 15, 42]. Но рак в любой стадии остается раком, а профилактика предпочтительнее самой современной диагностики и лечения.

В результате своего сложного эмбриологического развития яичник состоит из различных типов клеток, которые выполняют определенные структурные, гормональные или репродуктивные функции, и каждый тип клеток может развиваться в совершенно разные новообразования. Кроме того, в

яичнике имеется большое количество гетеротопий и постнатальных включений. По этой причине он отличается от остальных органов женщины большим разнообразием возникающих опухолей. Это серозные и эндометриодные, светлоклеточные и переходноклеточные опухоли, опухоли Бреннера [3, 18, 29]. Они, согласно существовавшей теории, возникают во время овуляции в результате травматического повреждения и метоплазии поверхностного эпителия, в котором могут происходить мутации с последующей инвагинацией.

Роль овуляции в канцерогенезе рака яичников впервые описали в своей гипотезе о «непрерывной овуляции» в 1971 году M.F. Fathalla и соавторы, где отмечали четкую связь между овуляцией и риском развития рака яичников. Эта теория была подтверждена эпидемиологическими исследованиями на людях. Они показали прямую связь между числом овуляций и повышенным риском развития рака яичников. У женщин с перерывами в овуляции из-за беременности и кормления грудью риск заболевания более низкий [3, 39]. Более того, у женщин, которые принимали оральные контрацептивы свыше 10 лет и, следовательно, имели меньше овуляторных циклов, риск развития рака яичников снижался почти до 50% [3, 16, 28].

Практически принято считать, что 80% и больше опухолей яичников эпителиальные. Но яичник не содержит хорошо дифференцированного эпителия. Он покрыт одноклеточным мезотелиальным слоем. Этот слой происходит из целомического эпителия, а не мюллеровых протоков. Оказывается, что морфологически злокачественные опухоли яичника состоят из элементов, которые в некоторой степени напоминают как по гистологии, так и по генетическим мутациям эпителий, происходящий из мюллеровой области женских половых органов. В частности, структура серозных опухолей яичников напоминает клетки, обнаруживаемые в эпителии маточных труб, слизистые опухоли напоминают муцинопродуцирующие железистые клетки эндоцервикса, а эндометриодные опухоли – структуру эндометрия [3]. Несмотря на множество исследований и дискуссий, проблема происхождения серозного рака яичников до последних лет оставалась не решенной [3, 4, 33].

С конца 90-х годов XX века при тщательном морфологическом исследовании маточных труб после профилактического их удаления у практически здоровых женщин с патологическими мутациями BRCA-1 и BRCA-2 (семейные раки) начали выявлять, преимущественно в фимбриальном отделе, разрастания секреторных клеток с пролиферацией, дисплазией и интраэпителиальными карциномами. Отмечено также накопление в области дисплазий мутаций гена-супрессора опухолей p53 [1, 22, 31, 45]. В 2003 году, после серии исследований, J.M. Piek и соавторы предложили гипотезу о происхождении серозного рака яичников из эпителия маточных труб [33]. Вскоре появилось много работ, подтверждающих эту гипотезу на основании морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований. Этими исследованиями установлено, что эпителиальный слой мутанта TP53 с одной клеткой (сигнатура p53) и серозная интраэпителиальная карцинома трубы были идентич-

ны у пациентов с поздней стадией спорадического серозного рака яичника, маточной трубы и брюшины. Иммуногистохимические, а также целенаправленные анализы секвенирования показали, что преинвазивный рак маточных труб, серозные раки яичников и брюшины, покрывающей органы малого таза, имеют ту же мутацию гена TP53 [10, 17, 25, 26].

Проведенные исследования убедительно доказали, что источником серозной карциномы яичника является эпителий маточной трубы, который имплантируется в яичник, а не поверхностный эпителий яичника, как считалось ранее. Точно так же доказано и признано, что эндометриоз является предшественником эндометриоидных и светлоклеточных карцином и, как полагают, эндометриоидные опухоли развиваются вследствие ретроградной менструации. Эта группа опухолей может также рассматриваться как вторичные поражения яичника [10, 17, 45].

Еще в 2002 году Т.Р. Rebbek и соавторы отметили, что двустороннее профилактическое удаление маточных труб уменьшает риск развития рака яичников и грудной железы у женщин с мутациями BRCA-1 или BRCA-2 на целых 96% [34]. Было также показано, что лигирование труб (стерилизация) снижает риск развития рака яичников и что это связано с прекращением попадания ретроградного менструального потока, тока канцерогенов, элементов воспаления и других агентов в маточные трубы из матки, «омывания» ими яичников и брюшной полости [13, 24, 28]. Долгие годы до этих исследований происхождение серозного рака яичников оставалось неизвестным и поиски его предрака – безуспешными. Выходит, прав был М.Ф. Глазунов, утверждавший еще в 1961 году, что нужно говорить не про серозный рак яичника, а про рак в яичнике, так как в нем отсутствует эпителий, необходимый для возникновения такой опухоли [4].

Подобные изменения были обнаружены и у женщин без патологических мутаций. Например, по данным S. Salvador и соавторов, в группе оперированных больных с несемейным серозным раком яичников и первичной перитонеальной карциномой у 35–70% был выявлен интраэпителиальный рак маточных труб [36]. Это доказывает вероятность возникновения преинвазивного и начального инвазивного рака маточных труб в макроскопически неизмененных маточных трубах и у генетически не скомпрометированных больных, а эпителиальная выстилка маточной трубы является источником серозного канцерогенеза и первопричиной этих опухолей [36, 41, 49].

На основании клинических, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований разработана новая парадигма патогенеза и происхождения рака яичника, основанная на дуалистической модели канцерогенеза. Она делит серозный рак яичников на две группы (типы), обозначаемые как I и II. Опухоли I типа медленно растут, возникают из пограничных опухолей, часто ограничены яичником и выявляются в начальных стадиях. Для них характерны специфические мутации, включая KRAS, BRAF, ERBB2, CTNNB1, PTEN, PIK3CA, ARID1A и PPP2R1A. Опухоли этого типа редко содержат мутации TP53 и генетически являются относительно стабильными. К ним относят микропапиллярные высокодифференцированные серозные, светлоклеточные и муцинозные карциномы, эндометриоидные аденокарциномы и опухоли Бреннера.

Опухоли II типа отличаются быстрым ростом, агрессивностью, не связаны с предшествующими пограничными опухолями и из-за слабо выраженной симптоматики диагностируются в поздних стадиях. К ним относят опухоли высокой степени злокачественности. Это серозные аденокарциномы, злокачественные мезодермальные опухоли (карциносаркомы) и недифференцированные карциномы. Опухоли II типа составляют большинство опухолевых образований яичника и характеризуются мутацией гена TP53 и высокой генетиче-

ской неустойчивостью. Кроме того, опухоли II типа имеют молекулярные изменения, которые нарушают экспрессию BRCA [18, 19, 29, 43].

Морфологически у большинства больных раком яичников (около 80–90%) выявляют серозную аденокарциному. Согласно новой классификации опухолей яичников (ВОЗ, 2013), следует различать серозные карциномы высокой степени злокачественности (highgrade серозная карцинома, 8461/3) и карциномы низкой степени злокачественности (lowgrade серозная карцинома, 8460/3). Это имеет существенное значение для выбора метода и тактики дальнейшего ведения больных раком яичника [9, 41].

С учетом данных, что первопричиной серозных злокачественных опухолей яичников и брюшины таза является эпителиальная выстилка маточной трубы, появилась практическая возможность профилактики этих опухолей. Многими исследователями были проведены ретроспективные анализы результатов перевязки маточных труб и их удаления за предыдущие годы [13, 28, 35, 38]. Например, S. Madsen и соавторы провели в Дании ретроспективное общенациональное исследование за 1982–2011 гг. с охватом 16 846 женщин. Оказалось, что путем двусторонней сальпингэктомии имеется возможность уменьшить риск возникновения эпителиального рака на 42% [23]. S. IntidharLabidi-Galy и соавторы сообщают, что двусторонняя сальпингэктомия, выполненная в качестве контрацептивного метода, вместо стерилизации путем перевязки труб снизила через 10 лет риск развития рака яичников на 61% [21]. У 245 мутантных носителей BRCA1/2, которым были сделаны двусторонние сальпингэктомии, ретроспективное обследование показало 98% снижение риска развития рака яичников [15, 41]. Результаты сравнительного анализа эффективности перевязки маточных труб и сальпингэктомии явно в пользу последней, так как, по данным многих авторов, сальпингэктомия в два раза эффективнее [7, 21, 28, 44].

Проведенные в мире исследования неоспоримо доказывают роль маточных труб как первопричины возникновения большинства злокачественных опухолей яичников, а их профилактика заключается в широком внедрении оппортунистической сальпингэктомии (сопутствующее удаление маточных труб даже у женщин без повышенного риска рака яичников) [24, 34, 40].

На широкое (с охватом всей территории) практическое внедрение результатов этих исследований первыми решились в 2010 году в провинции Британская Колумбия, Канада. Была разработана и внедрена программа по материальному оснащению медучреждений, подготовке медицинских кадров, широкому просвещению населения не только медработников, но и с привлечением средств массовой информации. В частности, оперирующим гинекологам рекомендовалось: проводить оппортунистическую сальпингэктомию при гистерэктомии; стерилизацию выполнять путем удаления труб, а не перевязки; больных с наследственной предрасположенностью к раку яичников или грудных желез направлять на обследование на BRCA 1/2. Практические врачи начали перестраивать не только хирургическую практику, но и основное направление работы с диагностики рака яичников на его профилактику [15, 24, 41].

Уже через два года после начала программы в провинции число гистерэктомий с удалением маточных труб увеличилось в 3,5 раза, а частота стерилизации путем перевязки труб снизилась с 99,7% до 66,7%. Возвращаясь к проблемам сальпингэктомии, следует привести интересные наблюдения канадских авторов. По их данным, у 20% больных в Британской Колумбии с возникшим раком яичников ранее уже были проведены гистерэктомии с оставлением маточных труб и у 10–15% – операции на придатках или стерилизации, часто в пострепродуктивном возрасте. Кроме того, среди заболевших

раком яичников оказалось 20–25% женщин с патологическими мутациями BRCA 1/2, которых необходимо было заранее выявлять и оздоравливать в пострепродуктивном возрасте. В итоге выходит, что у половины заболевших была упущена практическая возможность предотвратить смертельно опасное заболевание [15, 24, 41].

Естественно, при внедрении сальпингэктомии возникли вопросы о ее влиянии на здоровье женщин. По этой проблеме уже проведено ряд исследований, в том числе и специалистами из Канады. Установлено, что необходимое дополнительное хирургическое время для сальпингэктомии во время гистерэктомии составляет 16 мин, а при стерилизации – 10 мин ($P \leq 0,001$). Не обнаружено существенных осложнений и различий в сроках пребывания в стационаре, необходимости переливания крови или повторных госпитализаций. В ближайшие годы после сальпингэктомии не установлено изменений овариального резерва или существенных психофизических нарушений [12, 24, 27, 44].

В доступной литературе нет сообщений о клинических протоколах по этой проблеме. Однако кроме Канады (инициативу Британской Колумбии в 2011 году поддержало общество онкогинекологов страны) во многих странах мира общества онко- и акушеров-гинекологов начали работу по профилактике рака яичников. Например, по сообщению Y. Chen и соавторов, в одном из регионов Китая за последние 10 лет частота удаления маточных труб при операциях по поводу доброкачественной патологии повысилась в 3 раза (с 22,02% до 60,22%) [5]. Имеются сообщения о значительном увеличении количества оппортунистических сальпингэктомий в США, Италии, Франции, Австрии [6, 14, 32, 43]. Сальпингэктомии проводят даже при операциях кесарева сечения. По согласованию с пациентками варианты и сроки этого хирургического пособия могут быть различными. Например, J.S. Kwon и

соавторы провели исследование и предложили как альтернативу женщинам с патологическими мутациями BRCA удалять трубы после окончания репродукции, а яичники – в пременопаузе. При современных хирургических технологиях это не создает серьезных проблем и не только повышает качество жизни, но и ее продолжительность [20].

Следует предостеречь, что эта проблема и инициатива сравнительно новые и только после широкого внедрения и через многие годы, а может и десятки лет, можно будет наблюдать снижение заболеваемости и смертности от рака яичников. На сегодня мы располагаем только отдельными исследованиями, в которых прогнозируют, что от появления преинвазивного рака в маточной трубе до выявления рака яичников может пройти до 7 и более лет [21, 27].

ВЫВОДЫ

Исходя из изложенного выше, сегодня имеется реальная возможность спасти многих женщин от смертельно опасной болезни – рака яичников. Возможность, которая не требует существенных материальных вложений и перестройки системы здравоохранения. Считаем необходимым обсудить эту проблему в ассоциациях онко- и акушеров-гинекологов и рекомендовать практикующим врачам:

- женщинам пострепродуктивного возраста перед операциями по поводу доброкачественной гинекологической патологии или стерилизации проводить разъяснительную работу о целесообразности, безопасности и безвредности удаления маточных труб;
- женщинам в случаях малейшего подозрения на семейный рак яичников или грудной железы необходимо предлагать обследование на патологические мутации BRCA-1 и BRCA-2 и своевременно оздоравливать их как группу больных повышенного риска.

Маткові труби та рак яєчників (Огляд літератури)

Д.Г. Сумцов, М.Л. Кузьоменська, Г.О. Сумцов

У даному огляді літератури представлений аналіз сучасного стану проблеми раку яєчників та шляхи її можливого вирішення. Згідно з клінічними спостереженнями та проведеними в останні десятиліття морфологічними, імуногістохімічними і молекулярно-генетичними дослідженнями, досить вірогідно доведено, що першопричиною серозного раку яєчників є патологія слизової оболонки маткової труби. У матковій трубці як наслідок циркуляції елементів запалення і канцерогенів виникає дисплазія слизової оболонки з розвитком преінвазивної і початкової інвазивної карциноми з наступним ураженням яєчників та очеревини таза. Ретроспективні дослідження стану здоров'я значної кількості жінок, яким у попередні роки були проведені перев'язки або видалення маткових труб, засвідчили зниження захворюваності на серозний рак яєчників від 30 до 90%. Зроблені висновки щодо можливості профілактики раку яєчників шляхом опортуністичної сальпінгектомії у пострепродуктивному віці. У багатьох країнах світу (Канада, Китай, Франція, Італія, Австрія) розпочато впровадження такого методу профілактики. Вважаємо, що і в Україні назріла необхідність і наявні всі можливості вирішення цієї проблеми.

Ключові слова: рак яєчників, профілактика, опортуністична сальпінгектомія.

Fallopian tubes and ovarian cancer (Literature review)

D.G. Sumtsov, M.L. Kusyomenska, G.A. Sumtsov

In the literature review the authors present an analysis of the current state of the problem of ovarian cancer and ways of its possible solution. According to clinical observations and conducted in recent decades by morphological, immunohistochemical and molecular genetic studies it is fairly proved that the primary cause of serous ovarian cancer is the pathology of the mucous layer of fallopian tube. In the fallopian tube as a result of circulation of inflammation and carcinogenic elements arises dysplasia of the mucosa with the development of the preinvasive and initial invasive carcinoma with subsequent damage of the ovaries and pelvic peritoneum. Retrospective studies of a significant number of women's health status who had a deligation or removal of fallopian tubes in previous years showed a decrease in the disease incidence of serous ovarian cancer from 30 to 90%. The conclusions about the possibility of preventive measures of ovarian cancer by opportunistic salpingectomy at post-productive age are made. In many world countries (Canada, China, France, Italy, Austria) the introduction of such a method of prevention has been started. We believe that in Ukraine there is an urgent need and all possibilities to solve this problem.

Key words: ovarian cancer, preventive measures, opportunistic salpingectomy.

Сведения об авторах

Сумцов Дмитрий Георгиевич – Сумской областной клинический онкологический диспансер, Сумской государственный университет, 40022, г. Сумы, ул. Привокзальная, 31; тел.: (050) 915-85-86. E-mail: Sumdg1977@gmail.com

Кузьоменская Марина Леонидовна – Сумской областной клинический перинатальный центр, Медицинский институт Сумского государственного университета, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 3; тел.: (050) 307-44-56. E-mail: MarinaLK@ukr.net

Сумцов Георгий Алексеевич – Медицинский институт Сумского государственного университета, 40018, г. Сумы, ул. Санаторная, 1; тел.: (050) 107-00-37. E-mail: Sumga37@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асатурова А.В. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика изменений слизистой оболочки маточной трубы при эпителиальных опухолях яичника / А.В. Асатурова, Л.С. Ежова, Н.М. Файзуллина и др. // *Арх. Патол.* – 2016. – № 2. – С. 3–9.
2. Бюлетень Національного канцерреєстру України № 19. Рак в Україні, 2016–2017, за редакцією О.О. Колесник // *Національний інститут раку.* – К., 2017. – 130 с.
3. Жорданиа К.И. Новая парадигма этиологии рака яичников / К.И. Жорданиа, Ю.Г. Паяниди, Е.В. Калинин // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 95–102.
4. Сумцов Г.А., Сумцов Д.Г. (2015). Первичный рак маточных труб. Сумы: Сумский государственный университет: 299 с.
5. Chen Y. Opportunistic salpingectomy at benign gynecological surgery for reducing ovarian cancer risk: a 10-year single centre experience from China and a literature review / Y. Chen, H. Du, L. Bao, WJ. Liu. // *Cancer.* – 2018. – V. 9, № 1. – P. 141–147.
6. Chene G. Current surgical practice of prophylactic and opportunistic salpingectomy in France / G. Chene, B. de Rochambeau, K. Le Bail–Carval, E. Beauflis et al. // *Gynecol Obstet Fertil.* – 2016. – № 44. – P. 377–384.
7. Cibula D. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis / D. Cibula, M. Widschwendter, O. Majek, L. Dusek // *Hum Reprod Update.* – 2011. – V. 17, № 1. – P. 55–67. [PubMed] [Cross Ref]
8. Conner James R. Outcome of unexpected adnexal neoplasia discovered during risk reduction salpingo-oophorectomy in women with germ-line BRCA1 or BRCA2 mutations / James R. Conner, Emily Meserve, Ellen Pizer, Judy Garber et al. // *Gynecol Oncol.* – 2014. – V. 132, № 2. – P. 280–286.
9. Cress R D. Characteristics of long-term survivors of epithelial ovarian cancer / RD. Cress, YS. Chen, CR. Morris, M. Petersen, & GS. Leiserowitz. // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – № 126. – P. 491–497.
10. Crum CP. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer / CP. Crum, R. Drapkin, D. Kindelberger, F. Medeiros et al. // *Clin Med Res.* – 2007. – № 5. – P. 35–44. [PubMed]
11. Erickson BK. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer /BK. Erickson, MG. Conner, CN. Landen // *Am J Obstet Gynecol.* – 2013. – V. 209, № 5. – P. 409–14.
12. Findley AD. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial / AD. Findley, MT. Siedhoff, KA. Hobbs, JF. Steege et al. // *Fertil Steril.* – 2013. – № 100. – P. 1704–1708.
13. Gaitskell Kezia. Tubal ligation and incidence of 26 site-specific cancers in the Million Women Study / Kezia Gaitskell, Kate Coffey, Jane Green, Kirstin Pirie et al. // *Br J Cancer.* – 2016. – V. 114. – № 9. – P. 1033–1037.
14. Garcia C. Experience with opportunistic salpingectomy in a large, community-based health system in the United States / C. Garcia, M. Martin, LY. Tucker, L. Lyon et al. // *Obstet Gynecol.* – 2016. – № 128. – P. 277–283.
15. George Sophia HL. Ovarian Cancer: The Fallopian Tube as the Site of Origin and Opportunities for Prevention / Sophia HL. George, Ruslan Garcia and Brian M. Slomovitz // *Front Oncol.* – 2016. – № 6. – P. 108.
16. Havrilesky LJ. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis / LJ. Havrilesky, PG. Moorman, WJ. Lowery et al. // *Obstet Gynecol.* – 2013. – V. 122. – № 1. – P. 139–47. [PubMed] [Cross Ref]
17. Kindelberger DW. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship / DW. Kindelberger, Y. Lee, A. Miron, MS. Hirsch et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2007. – V. 31. – № 2. – P. 161–9.
18. Kurman RJ. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer shifting the paradigm / RJ. Kurman, leM. Shih // *Hum Pathol.* – 2011. – V. 42. – № 7. – P. 918–31.
19. Kurman RJ. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised and expanded / RJ. Kurman, IM. Shih // *Am J Pathol.* – 2016. – № 186. – P. 733–747.
20. Kwon JS. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers / JS. Kwon, A. Tinker, G. Pansegrau, J. McAlpine et al. // *Obstet Gynecol.* – 2013. – V. 121. – № 1. – P. 14–24.
21. Labidi–Galy S. Intidhar. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube / S. Intidhar Labidi–Galy, Eniko Papp, [...] Victor E. Velculescu // *Nature Communications.* – 2017. – V. 8, Article number: 1093
22. Lee Y.A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube / Y. Lee, A. Miron, R. Drapkin, MR. Nucci et al. // *J Pathol.* – 2007. – V. 211. – № 1. – P. 26–35.
23. Madsen C. Tubal ligation and salpingectomy and the risk of epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumors: a nationwide case-control study / C. Madsen, L. Baandrup, C. Dehlerdorff, SK. Kjaer // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2015. – V. 94. – № 1. – P. 86–94.
24. McAlpine JN. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention / JN. McAlpine, GE. Hanley, MM. Woo, AA. Tone et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2014. – V. 210. – № 5. – P. 471.e1–11
25. Medeiros F. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome / F. Medeiros, MG. Muto, Y. Lee, JA. Elvin et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2006. – V. 30. – № 2. – P. 230–6.
26. Mittal N. Secretory cell outgrowths, p53 signatures, and serous tubal intraepithelial carcinoma in the fallopian tubes of patients with sporadic pelvic serous carcinoma / N. Mittal, R. Srinivasan, N. Gupta, A. Rajwanshi et al. // *Indian J Pathol Microbiol.* – 2016. – V. 59. – № 4. – P. 481–488.
27. Mohamed AA. Ovarian reserve after salpingectomy: a systematic review and meta-analysis / AA. Mohamed, AH. Yosef, C. James, TK. Al–Hussainiet et al. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2017. – V. 96. – № 7. – P. 795–803.
28. Narod SA. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study / SA. Narod, P. Sun, P. Ghadirian, H. Lynch et al. // *Lancet.* – 2001. – V. 357. – № 9267. – P. 1467–70. [PubMed] [Cross Ref]
29. Nezhat FR. New insights in the pathophysiology of ovarian cancer and implications for screening and prevention / FR. Nezhat, R. Apostol, C. Nezhat, T. Pejovic // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – V. 213. – № 3. – P. 262–7.
30. Piek JM. BRCA1/2-related ovarian cancers are of tubal origin: a hypothesis / JM. Piek, RH. Verheijen, P. Kenemans, LF. Massuger et al. // *Gynecol Oncol.* – 2003. – V. 90. – № 2. – P. 491.
31. Piek JM. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer / JM. Piek // *J. Pathol.* – 2001. – V. 195. – P. 451–456.
32. Potz FL. Incidental (prophylactic) salpingectomy at benign gynecologic surgery and cesarean section: a survey of practice in Austria / FL. Potz, G. Tommasch, S. Polteraue, R. Laky et al. // *Geburtshilfe Frauenheilk.* – 2016. – № 7. – P. 1325–1329.
33. Przybycin CG. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? / CG. Przybycin, RJ. Kurman, BM. Ronnett, le M. Shih R. Vang // *Am J Surg Pathol.* – 2010. – V. 34. – № 10. – P. 1407–16.
34. Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations / TR. Rebbeck, HT. Lynch, SL. Neuhausen, SA. Narod et al. // *N Engl J Med.* – 2002. – V. 346. – № 21. – P. 1616–22.
35. Rice MS. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: a meta-analysis / MS. Rice, MA. Murphy, SS. Tworoger // *J Ovarian Res.* – 2012. – V. 5. – № 1. – P. 13. [PubMed] [Cross Ref]
36. Salvador S. The fallopian tube: primary site of most pelvic high– grade serous carcinomas / S. Salvador, B. Gilks, M. Köbel, D. Huntsman et al. // *Int J Gynecol Cancer.* – 2009. – V. 19. – № 1. – P. 58–64.
37. Siegel RL. Cancer statistics / RL. Siegel, KD. Miller, A. Jemal. // *CA Cancer J Clin.* – 2015. – V. 65. – № 1. – P. 5–29.
38. Sieh W. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies / W. Sieh, S. Salvador, V. McGuire, RP. Weber et al. // *Int J Epidemiol.* – 2013. – V. 42. – № 2. – P. 579–89. [PubMed] [Cross Ref]
39. Soegaard M. Different risk factor profiles for mucinous and nonmucinous ovarian cancer: results from the Danish MALOVA study / M. Soegaard, A. Jensen, E. Hogdall, L. Christensen et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2007. – V. 16. – № 6. – P. 1160–6.
40. Tamussino Karl. Should national societies recommend opportunistic salpingectomy? / Karl Tamussino // *J Gynecol Oncol.* – 2017. – V. 2. – № 4. – P. e53.
41. Tone AA. The role of the fallopian tube in ovarian cancer / AA. Tone, S. Salvador, SJ. Finlayson, AV. Tinker et al. // *Clin Adv Hematol Oncol.* – 2012. – V. 10. – № 5. – P. 96–306.
42. Torre LA. Ovarian cancer statistics / Lindsey A. Torre, Carol E. DeSantis, Kimberly D. Miller, Ahmedin Jemal et al. // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – V. 68. – P. 284–296.
43. Venturella R. Prophylactic bilateral salpingectomy for the prevention of ovarian cancers: what is happening in Italy? / R. Venturella, M. Rocca, D. Lico, S. Trapasso et al. // *Eur J Cancer Prev.* – 2016. – № 25. – P. 410–415.
44. Venturella R. Wide excision of soft tissues adjacent to the ovary and fallopian tube does not impair the ovarian reserve in women undergoing prophylactic bilateral salpingectomy: results from a randomized, controlled trial / R. Venturella, M. Morelli, D. Lico, A. Di Cello et al. // *Fertil Steril.* – 2015. – V. 104. – № 5. – P. 1332–9.
45. Zweemer RP. Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations. / RP. Zweemer, PJ. van Diest, RH. Verheijen, A. Ryan et al. // *Gynecol Oncol.* – 2000. – V. 76. – № 1. – P. 45–50.

Статья поступила в редакцию 29.05.2019

Позаматкова вагітність та мимовільний викидень: діагностика і тактика ведення (NG126)

Керівництво Національного інституту охорони здоров'я та удосконалення медичного обслуговування (The National Institute for Health and Care Excellence – NICE)

Опубліковано: 17 квітня 2019. nice.org.uk/guidance/ng126

Адаптовано Л.В. Пахаренко

Рекомендації, які наведені у даному керівництві, представляють погляд NICE, який був сформований після ретельного розгляду наявних доказів. Передбачається, що практикуючі фахівці та лікарі будуть повністю враховувати положення даного керівництва і зважати на індивідуальні особливості, уподобання та цінності своїх пацієнтів, які користуються їхніми послугами. Застосування рекомендацій не є обов'язковим, а положення керівництва не віднімає відповідальності за прийняття рішень щодо певних обставин конкретного пацієнта та обговорення їх із самим пацієнтом, його родиною, доглядачем або опікуном.

Керівники лікарських установ на місцях та постачальники медичних послуг відповідають за застосування принципів керівництва медичними спеціалістами, які виявляють бажання надати відповідні медичні послуги, а також особами, які відповідно мають бажання цими послугами скористатись. Вони повинні це робити в контексті місцевих та національних пріоритетів фінансування та розвитку послуг, а також з огляду на їхні обов'язки належним чином враховувати необхідність усунення незаконної дискримінації, сприяти рівним можливостям та усуненню нерівностей у сфері охорони здоров'я. Ніякі положення даного керівництва не повинні тлумачитись таким чином, щоб це відповідало невиконанню своїх обов'язків.

Керівники лікарських установ на місцях та провайдери відповідають за безпечну діяльність сфери охорони здоров'я щодо навколишнього середовища та повинні сприяти за можливості виконанню положень «Зниження впливу при застосуванні рекомендацій NICE на навколишнє середовище».

Дане керівництво замінює керівництво CG154.

Це керівництво розроблено на підставі керівництва QS69.

Огляд

У даному керівництві розглядається тема діагностики та тактики ведення позаматкової вагітності та мимовільного викидня у жінок із такими ускладненнями, як біль та кровотеча, на ранніх термінах вагітності (13 повних тижнів вагітності). Метою є покращення діагностики ранніх втрат вагітності, а також надання підтримки жінкам для зменшення психологічного впливу внаслідок втрати вагітності.

Для кого дане керівництво розроблено?

- Медичні спеціалісти
- Керівники лікарських установ
- Жінки з ускладненнями вагітності на ранніх термінах (13 повних тижнів гестації), їхні родичі та опікуни.

Рекомендації

Люди мають право бути залученими до обговорення та приймати рішення після наданої інформації щодо їхнього лікування, як описано у посиланні «Ваше лікування».

Положення «Прийняття рішень із використанням рекомендацій NICE» пояснює, як ми використовуємо слова, щоб показати силу (або визначеність) наших рекомендацій, а також інформацію про призначення лікарських засобів (включаючи такі, що застосовуються не за призначенням), професійні рекомендації, стандарти та закони (включаючи згоду та розумові здібності) та гарантії захисту.

1.1 Підтримка та надання інформації

1.1.1 Відносьтесь з повагою до всіх жінок під час лікування ускладнень вагітності на ранніх термінах. Пам'ятайте, що жінки по-різному реагують на ускладнення або втрату вагітності. Надавайте всім жінкам інформацію та підтримку в делікатній формі з урахуванням їхніх особистих обставин та емоційної реакції. Для отримання додаткових рекомендацій щодо надання інформації дивись рекомендації NICE «Досвід пацієнта, отриманий у відділеннях для дорослих Національного інституту охорони здоров'я та удосконалення медичного обслуговування». [2012]

1.1.2 Медичні працівники, які надають допомогу жінкам з ускладненнями вагітності на ранніх термінах в будь-яких умовах, мають усвідомлювати, що такий стан (ускладнення на ранніх термінах гестації) може призвести до суттєвих розладів у деяких жінок та їхніх партнерів.

Медичним працівникам, які надають допомогу таким жінкам, слід пройти навчання, як правильно спілкуватись та повідомляти погані новини. Працівники немедичного профілю, такі, як адміністратори, що працюють в установах, у яких надається допомога жінкам на ранніх термінах вагітності, також повинні пройти навчання зі спілкування з жінками, які мають ускладнення на ранніх термінах гестації. Додаткову інформацію про підтримку під час вагітності надано в керівництві NICE «Психічне здоров'я в антенатальний та постнатальний періоди». [2012, змінено 2019]

1.1.3 Протягом надання допомоги постійно повідомляйте жінці та її партнеру (зі згоди жінки) в різних форматах науково доведеної інформацію. Вона повинна включати (за необхідності) наступні моменти:

- коли і яким чином звертатись по допомогу, якщо відзначається погіршення існуючих симптомів або поява но-

вих, контактний телефон, за яким можна звернутись 24 години на добу

- чого чекати під час очікування на ультразвукове дослідження
- чого очікувати при лікуванні (включаючи вичікувальну тактику), наприклад, щодо змін тривалості та інтенсивності болю та/або кровотечі та можливих побічних ефектів; ця інформація має бути надана з урахуванням лікування, що отримує жінка
- інформацію про післяопераційне лікування (для жінок, які перенесли операцію)
- чого очікувати в період відновлення, наприклад, коли можна повернутись до статевого життя та/або спробувати знову завагітніти, та що робити, якщо знову настане вагітність; ця інформація має бути надана з урахуванням лікування, яке отримує жінка
- інформацію про ймовірний вплив лікування на можливість завагітніти у майбутньому
- де можна отримати доступ до служб підтримки та консультування, включаючи листівки, брошури, веб-адреси та номери телефонів служб довіри різних організацій.

Переконайтесь, що у вас є достатньо часу для обговорення цих питань з жінками під час їхнього лікування, призначте додаткову зустріч, якщо потрібно більше часу. [2012]

1.1.4 Після випадку втрати вагітності на ранніх термінах запропонуйте жінці подальше спостереження у медичного спеціаліста на її вибір. [2012]

1.2 Служби надання допомоги жінкам на ранніх термінах вагітності

1.2.1 На місцях повинна бути організована діяльність таким чином, щоб установи, де можна діагностувати вагітність на ранніх термінах (служби надання допомоги жінкам на ранніх термінах вагітності), були доступні 7 днів на тиждень для жінок з ускладненнями гестації на ранніх термінах та мали можливість проведення ультразвукового дослідження та прийняття рішення про подальшу тактику ведення. [2012]

1.2.2 Служба надання допомоги жінкам на ранніх термінах вагітності повинна:

- бути спеціалізованою установою, у якій медичні працівники є компетентними щодо встановлення діагнозу та лікування жінок, які скаржаться на біль та/або кровотечу на ранніх термінах гестації, **та**
- пропонувати ультразвукове дослідження та визначення рівня хоріонічного гонадотропіну (ХГТ) у сироватці крові **та**
- бути укомплектованою медичними працівниками, які вміють делікатно спілкуватись з пацієнтами та повідомляти погані новини. [2012]

1.2.3 До служб надання допомоги жінкам на ранніх термінах вагітності можуть самостійно звертатись жінки зі звичними викиднями, позаматковою вагітністю або міхуровим заносом в анамнезі. Хоча до даного керівництва не входять рекомендації щодо надання допомоги жінкам зі звичним викиднем, робоча група з розроблення керівництва визнає загальноприйнятною практикою самостійне звернення жінок в установи, які надають допомогу на ранніх термінах вагітності, і вважає і надалі доцільною таку діяльність. Усім іншим жінкам з болем та/або кровотечею слід звертатись до медичних спеціалістів (лікар загальної практики, лікар з невідкладної допомоги, акушерка або медсестра) перед тим, як звернутись до служби надання допомоги жінкам на ранніх термінах вагітності. [2012]

1.2.4 Переконайтесь в тому, що місцева установа з надання послуг на ранніх термінах гестації, куди направлено жінку для вирішення певної клінічної ситуації, є доступною протягом 24 годин. Якщо вона недоступна, а клінічні симптоми потребують подальшого оцінювання, направте жінку до найближчого спеціалізованого закладу, в якому надається спеціалізована допомога та є можливість проведення ультразвукового дослідження (наприклад, гінекологічний відділ або відділ невідкладної допомоги, в якому є можливість отримати консультацію гінеколога). [2012]

1.3 Симптоми та ознаки позаматкової вагітності та їхнє первинне оцінювання

1.3.1 Направте жінок із нестабільними показниками гемодинаміки або осіб, щодо яких є настороженість стосовно інтенсивності болю або кров'янистих виділень, у відділення невідкладної допомоги. [2012]

1.3.2 Майте на увазі, що атипичний перебіг позаматкової вагітності є поширеним явищем. [2012]

1.3.3 Майте на увазі, що позаматкова вагітність може проявлятися різноманітними симптомами. Навіть якщо симптом зустрічається не так часто, він може бути важливим. До симптомів позаматкової вагітності належать:

- загальні симптоми:
 - біль у животі або в ділянці таза
 - аменорея або затримка менструації
 - вагінальна кровотеча з або без згустків
- інші симптоми:
 - болючість грудних залоз
 - шлунково-кишкові симптоми
 - запаморочення, непритомність
 - біль, який віддає у плече
 - симптоми з боку сечової системи
 - відчуття тиску на пряму кишку або біль під час дефекації. [2012]

1.3.4 Майте на увазі, що під час огляду медичний спеціаліст може виявити різні ознаки позаматкової вагітності. До ознак позаматкової вагітності належать:

- більш поширені ознаки:
 - болючість в ділянці малого таза
 - болючість в ділянці придатків
 - болючість в ділянці живота
- інші ознаки:
 - болючість при рухах шийки матки
 - болючість при раптовому віднятті руки під час пальпації живота або перитонеальні симптоми
 - здуття живота
 - збільшення матки
 - тахікардія (більше 100 уд. за 1 хв) або зниження артеріального тиску (менше 100/60 мм рт.ст.)
 - шок або колапс
 - ортостатична гіпотензія. [2012]

1.3.5 Під час клінічного обстеження жінок репродуктивного віку слід враховувати, що:

- вони можуть бути вагітними, тому треба запропонувати зробити тест на вагітність, навіть якщо симптоми є неспецифічними, **та**
- симптоми та ознаки позаматкової вагітності можуть бути схожими на симптоми та ознаки інших захворювань, наприклад, патології травного тракту або інфекцій сечових шляхів. [2012]

1.3.6 Усі медичні працівники, які надають допомогу жінкам репродуктивного віку, мають мати доступ до тестів на вагітність. [2012]

1.3.7 Потрібно негайно звернутись до служби надання допомоги на ранніх термінах вагітності (або в позаробочий час до гінекологічного відділення за неможливості доступу до служби з надання допомоги на ранніх термінах вагітності) для проведення подальшого обстеження жінок із позитивним тестом на вагітність та визначення наявності:

- болю та напруженості живота **або**
- болочості в ділянці таза **або**
- болочості при рухах шийки матки. [2012]

1.3.8 Виключіть можливість позаматкової вагітності навіть за відсутності факторів ризику (наприклад попередньої позаматкової вагітності), оскільки у близько третини жінок із позаматковою вагітністю немає встановлених факторів ризику. [2012]

1.3.9 Направте до служби надання допомоги на ранніх термінах вагітності (або в позаробочий час до гінекологічного відділення за неможливості доступу до служби з надання допомоги на ранніх термінах вагітності) жінок з кровотечею або іншими симптомами чи ознаками ускладнень вагітності на ранньому терміні, у яких є:

- біль **або**
- вагітність у терміні 6 тижнів або більше **або**
- вагітність із невстановленим терміном.

Терміновість такого направлення залежить від клінічної ситуації. [2012]

1.3.10 Застосовуйте вичікувальну тактику у жінок із терміном гестації менше 6 тижнів, у яких є кровотеча, немає болю та які не мають факторів ризику, таких, як позаматкова вагітність в анамнезі. Таким жінкам порадьте:

- повторно звернутись у разі продовження кровотечі або появи болю
- повторити тест на вагітність з сечею через 7-10 днів та звернутись знову, якщо він позитивний
- негативний тест на вагітність означає, що вагітність мимовільно перервалась [2012, зі змінами 2019]

1.3.11 Направте жінок, які звернулись повторно у зв'язку з погіршенням стану, що може свідчити про позаматкову вагітність, до служби надання допомоги на ранніх термінах вагітності (або в позаробочий час до гінекологічного відділення за неможливості доступу до служби надання допомоги на ранніх термінах вагітності) для подальшого обстеження. Рішення про те, чи слід оглядати пацієнтку негайно або протягом 24 годин, буде залежати від клінічної ситуації. [2012]

1.3.12 Якщо жінка направляється до служби надання допомоги на ранніх термінах вагітності (або в позаробочий час до гінекологічного відділення за неможливості доступу до служби з надання допомоги на ранніх термінах вагітності), поясніть причини направлення та на яку допомогу вона може розраховувати при зверненні. [2012]

1.4 Діагностика маткової вагітності, що розвивається, та позаматкової трубної вагітності

1.4.1 Запропонуйте жінкам, які звертаються до служби надання допомоги на ранніх термінах вагітності (або в позаробочий час до гінекологічного відділення за неможливості

доступу до служби надання допомоги на ранніх термінах вагітності) пройти трансвагінальне ультразвукове обстеження для визначення місця локалізації плідного яйця та чи наявні фетальний полюс та серцебиття плода. [2012]

1.4.2 Розгляньте питання проведення трансабдомінального ультразвукового обстеження жінкам зі збільшеною маткою або іншою патологією органів таза, такою, як міома або кіста яєчника. [2012]

1.4.3 Якщо трансвагінальне обстеження є неприйнятним для жінки, то запропонуйте трансабдомінальне обстеження та поясніть обмеження ефективності цього методу сканування. [2012]

Ультразвукове обстеження для діагностики життєздатності маткової вагітності

1.4.4 Роз'ясніть жінкам, що діагноз мимовільного викидня не може бути на 100% точним, якщо він встановлений за даними тільки одного ультразвукового дослідження, існує невелика ймовірність того, що діагноз може бути хибним, особливо на дуже ранніх термінах вагітності. [2012]

1.4.5 Під час проведення ультразвукового дослідження для визначення прогресування маткової вагітності спочатку визначають наявність серцебиття плода. Якщо візуально серцебиття плода не визначається, але є фетальний полюс, виміряйте куприково-тім'яний розмір. Якщо фетальний полюс не візуалізується, то виміряйте тільки середній діаметр плідного яйця. [2012]

1.4.6 Якщо при проведенні трансвагінального ультразвукового сканування куприково-тім'яний розмір становить менше 7 мм, а серцебиття відсутнє, повторіть ультразвукове обстеження мінімум через 7 днів після першого, перш ніж встановити діагноз. Для встановлення діагнозу, можливо, буде потрібно провести знову подальші сканування. [2012]

1.4.7 Якщо при ультразвуковому дослідженні куприково-тім'яний розмір становить 7 мм та більше і серцебиття не визначається, то:

- шукайте інші підтвердження щодо життєздатності плода **та/або**
- перш ніж встановити діагноз, виконайте друге ультразвукове обстеження мінімум через 7 днів після першого. [2012]

1.4.8 Якщо при проведенні трансабдомінального ультразвукового дослідження серцебиття не визначається при вимірюванні куприково-тім'яного розміру, то:

- зафіксуйте (запишіть) показники куприково-тім'яного розміру
- перш ніж встановити діагноз, проведіть друге ультразвукове обстеження мінімум через 14 днів після першого

1.4.9 Якщо при трансвагінальному ультразвуковому дослідженні середній діаметр плідного яйця менше 25,0 мм та фетальний полюс не візуалізується, проведіть повторне сканування з інтервалом мінімум 7 днів після першого для встановлення діагнозу. Можливо, необхідно буде провести повторні сканування для встановлення діагнозу. [2012]

1.4.10 Якщо при трансвагінальному ультразвуковому дослідженні середній діаметр плідного яйця становить 25,0 мм та більше і фетальний полюс не візуалізується:

- шукайте інші підтвердження щодо життєздатності плода **та/або**

- перш ніж встановити діагноз, виконайте друге ультразвукове обстеження мінімум через 7 днів після першого. [2012]

1.4.11 Якщо фетальний полюс не визначається та виміряно середній діаметр плідного яйця при проведенні трансабдомінального ультразвукового дослідження:

- зафіксуйте (запишіть) середній діаметр плідного яйця та
- перш ніж встановити діагноз, виконайте друге ультразвукове обстеження мінімум через 14 днів після першого. [2012]

1.4.12 Не використовуйте тільки гестаційний термін, який встановлений за датою останньої менструації, щоб визначити, чи має вже прослуховуватися серцебиття плода. [2012]

1.4.13 Поясніть жінкам, що дата останньої менструації не може бути точним критерієм визначення терміну вагітності через мінливість менструального циклу. [2012]

1.4.14 Повідомте жінкам, чого слід очікувати від повторного ультразвукового сканування і що повторне дослідження не чинить негативного впливу на наслідки вагітності. [2012]

1.4.15 Дайте номер телефону, за яким можна подзвонити 24 години на добу та поговорити з особою, яка має досвід надання допомоги жінкам із ускладненнями на ранніх термінах вагітності, може порадишити відповідну тактику дій. Дивіться також рекомендацію 1.1.3 про подальшу інформацію, яка може бути надана. [2012]

1.4.16 Під час діагностики повного мимовільного викидня за даними ультразвукового обстеження за відсутності попереднього дослідження, яке б підтвердило факт маткової вагітності, завжди слід пам'ятати про можливість локалізації вагітності в іншому місці. Порадьте жінкам знову звернутись для обстеження (наприклад, для визначення ХГТ, ультразвукового дослідження), поки не буде встановлено остаточний діагноз. (Див. також рекомендації 1.4.23–1.4.32 щодо вагітності у невизначеній локалізації). [2012, зі змінами 2019]

Застосування ультразвукового обстеження для діагностики позаматкової вагітності

1.4.17 При проведенні трансвагінального ультразвукового обстеження на ранніх термінах вагітності зверніть увагу на наступні ознаки, які свідчать про трубно позаматкову вагітність:

- утворення в ділянці придатків матки, яке є рухомим окремо від яєчника^[1] та містить плідне яйце з жовтковим мішком, або
- утворення в ділянці придатків матки, яке є рухомим окремо від яєчника^[1] та містить плідне яйце і фетальний полюс (з або без серцебиття плода). [2019]

1.4.18 При проведенні трансвагінального ультразвукового обстеження на ранніх термінах вагітності зверніть увагу на такі ознаки, що свідчать про високу ймовірність трубної позаматкової вагітності:

- утворення у ділянці придатків матки, яке є рухомим окремо від яєчника^[1] та містить порожнє плідне яйце (іноді його описують як «трубне кільце» або «знак бублика»), або

- неоднорідне комплексне утворення придатків матки, яке є рухомим окремо щодо яєчника^[1]. [2019]

Якщо ці ознаки наявні, то перш ніж встановити діагноз, зверніть увагу при скануванні на інші маткові ознаки та ознаки з боку придатків матки, клінічну картину та рівень ХГТ у сироватці крові. [2019]

1.4.19 При проведенні трансвагінального ультразвукового обстеження на ранніх термінах вагітності зверніть увагу на такі ознаки, що свідчать про ймовірність позаматкової вагітності:

- порожня матка **або**
- накопичення рідини у порожнині матки (іноді описується як псевдомішок^[2]).

Якщо ці ознаки наявні, то перш ніж встановити діагноз, зверніть увагу при скануванні на інші маткові ознаки та ознаки з боку придатків матки, клінічну картину та рівень ХГТ у сироватці крові. (Дивіться також рекомендації 1.4.23–1.4.32 щодо вагітності невизначеної локалізації). [2019]

1.4.20 Під час проведення трансабдомінального або трансвагінального ультразвукового дослідження на ранніх термінах вагітності зверніть увагу на наявність помірної або значної кількості вільної рідини у черевній порожнині або дугласовому просторі, що може свідчити про гемоперитонеум. За його наявності зверніть увагу на інші ознаки з боку матки та придатків при ультразвуковому скануванні, клінічну картину та рівень ХГТ, перш ніж встановити діагноз. [2019]

1.4.21 При проведенні трансабдомінального або трансвагінального ультразвукового дослідження на ранніх термінах вагітності обстежте порожнину матки та придатки, щоб побачити, чи є гетеротопна вагітність. [2019]

1.4.22 Усі ультразвукові обстеження повинні виконуватись або безпосередньо контролюватись та перевірятись кваліфікованими медичними працівниками, які пройшли навчання та мають досвід діагностики позаматкової вагітності. [2012, зі змінами 2019]

Визначення рівня хоріонічного гонадотропіну у жінок з вагітністю невстановленої локалізації

1.4.23 Пам'ятайте, що поки не буде визначено місце розташування плідного яйця, у жінок із вагітністю з невстановленою локалізацією може бути позаматкова вагітність. [2012]

1.4.24 Не використовуйте визначення рівня ХГТ у сироватці крові для визначення локалізації вагітності. [2012]

1.4.25 У жінок із вагітністю з невизначеною локалізацією більш важливе значення надається клінічній симптоматиці, ніж результатам ХГТ у сироватці крові. Проведіть огляд жінки при змінах будь-якого симптому незалежно від попередніх результатів та висновків. [2012]

1.4.26 Використовуйте визначення рівня ХГТ у сироватці крові тільки для оцінювання проліферативних процесів трофобласта, що необхідно для подальшої тактики ведення. [2012]

^[1] Іноді має назву «ознака ковзання».

^[2] Таке накопичення рідини має бути диференційоване від плодового мішка у матці на ранньому терміні, що визначається наявністю гіпоехогенної структури, яка розташована ексцентрично, з подвійною децидуальною ознакою (гестаційний мішок, який оточений двома концентричними ехогенними кільцями) в ендометрії.

1.4.27 Зробіть двічі визначення рівня ХГТ у сироватці крові як скоріше з інтервалом 48 годин (але не менше) для визначення подальшої тактики ведення вагітності з невстановленою локалізацією. Подальші додаткові вимірювання проведіть тільки після погодження зі старшим медичним професійним працівником. [2012]

1.4.28 Незалежно від рівня ХГТ у сироватці крові надайте жінкам із вагітністю з невизначеною локалізацією інформацію у письмовому вигляді про те, що робити, якщо їхній стан погіршиться або з'являться будь-які нові симптоми, включаючи інформацію, як отримати невідкладну допомогу 24 години на добу. Порадьте жінкам ще раз звернутись, якщо з'являться нові симптоми або їхній стан погіршиться. [2012]

1.4.29 Для жінок, у яких відзначається зростання рівня ХГТ у сироватці крові більш ніж на 63 % через 48 годин:

- повідомте, що у жінки може розвиватись маткова вагітність (хоча ймовірність позаматкової вагітності не можна виключити)
- запропонуйте жінці провести трансвагінальне ультразвукове обстеження для визначення локалізації вагітності через 7–14 днів. Розгляньте доцільність проведення сканування раніше жінкам із рівнем ХГТ 1500 МО/л та більше у сироватці крові.
 - Якщо підтверджено маткову вагітність, що розвивається, запропонуйте жінці спостереження за вагітністю. Дивіться керівництво NICE з антенатальної допомоги при неускладненій вагітності.
 - Якщо не підтверджено маткову вагітність, що розвивається, негайно направте жінку до більш досвідченого гінеколога на консультацію. [2012]

1.4.30 Для жінок зі зниженням рівня ХГТ у сироватці крові більш ніж на 50 % через 48 годин:

- повідомте жінку, що її вагітність навряд чи прогресує, але це ще не остаточно встановлено, **та**
- надайте їй усну та письмову інформацію про те, де можна отримати підтримку та консультацію. Дивіться також рекомендацію 1.1.3 стосовно додаткової інформації та яким чином можна отримати підтримку та консультацію
- попросіть жінку зробити тест на вагітність з сечею через 14 днів після другого визначення рівня ХГТ у сироватці крові та поясніть, що:
 - якщо тест негативний, то подальші дії не потрібні
 - якщо тест позитивний, то вона повинна знову звернутись до служби з надання допомоги на ранніх термінах вагітності для клінічного огляду протягом 24 годин. [2012]

1.4.31 Направте жінок зі зниженим рівнем ХГТ у сироватці крові більш ніж на 50 % або з його зростанням більш ніж на 63 % на клінічний огляд до служби надання допомоги на ранніх термінах вагітності протягом 24 годин. [2012, зі змінами 2019]

1.4.32 Жінкам із вагітністю з невстановленою локалізацією та наявністю послідовних вимірювань рівня ХГТ у сироватці крові не слід визначати рівень прогестерону у сироватці крові як додаткового методу для діагностики прогресування маткової або позаматкової вагітності. [2012]

1.5 Тактика ведення мимовільного викидня

Загроза мимовільного викидня

1.5.1 Запропонуйте жінці з наявністю вагінальних кров'янистих виділень та підтвердженою матковою вагітністю та серцебиттям плода:

- у разі посилення кров'янистих виділень або їхньої тривалості більше 14 днів звернутись для подальшого обстеження
- у разі припинення кров'янистих виділень слід розпочати або продовжити спостереження за вагітністю. [2012]

Вичікувальна тактика

1.5.2 Застосуйте вичікувальну тактику протягом від 7 до 14 днів як стратегію першої лінії жінкам із підтвердженим діагнозом мимовільного викидня. Розгляньте інші варіанти ведення, ніж вичікувальна позиція, якщо:

- у жінки наявний підвищений ризик кровотечі (наприклад, якщо жінка знаходиться наприкінці першого триместра вагітності) **або**
- у жінки є негативний та/або травматичний досвід попередньої вагітності (наприклад, мертвородження, викидень, кровотеча під час вагітності) **або**
- у жінки є підвищений ризик кровотечі (наприклад, наявність коагулопатії або неможливість переливання крові) **або**
- у жінки наявна інфекція. [2012]

1.5.3 Запропонуйте медикаментозне лікування жінкам із підтвердженим діагнозом викидня, якщо вичікувальна тактика не є прийнятною для жінки. [2012]

1.5.4 Поясніть, що означає вичікувальна тактика і що більшість жінок не потребують подальшого лікування. Також надайте жінкам усну та письмову інформацію про подальші варіанти лікування. [2012]

1.5.5 Надайте всім жінкам, у яких застосовується вичікувальна тактика лікування викидня, усну та письмову інформацію про те, чого можна очікувати, поради щодо зменшення болю та де і коли можна отримати термінову допомогу при невідкладному випадку. Дивіться також рекомендацію 1.1.3 щодо подальшої інформації, яка може бути надана. [2012]

1.5.6 Якщо характер кровотечі та болю свідчить, що викидень відбувся протягом 7–14 днів проведення вичікувальної тактики лікування, порадьте жінці зробити тест на вагітність з сечею через 3 тижні та, якщо він позитивний, знову звернутись по індивідуальну консультацію. [2012]

1.5.7 Запропонуйте повторне ультразвукове дослідження, якщо після застосування вичікувальної тактики кровотеча та біль:

- не розпочались (припускають, що викидень ще не розпочався) **або**
- є постійними та/або посилюються (свідчить про неповний викидень).

Обговоріть всі варіанти лікування (продовження вичікувальної тактики, медикаментозне або хірургічне лікування) з жінкою, щоб вона могла зробити усвідомлений вибір. [2012]

1.5.8 Перегляньте стан жінки, яка обрала продовження вичікувальної тактики лікування викидня, як мінімум, через 14 днів після початку. [2012]

Медикаментозне лікування

1.5.9 Не пропонуйте застосовувати міфепристон для лікування викидня, що не відбувся, або неповного викидня. [2012]

1.5.10 Запропонуйте мізопропрост вагінально^[3] для медикаментозного лікування викидня, що не відбувся, або неповного викидня. Вживання препарату перорально є прийнятною альтернативою, якщо жінка має таке бажання. [2012]

1.5.11 Жінкам із викиднем, що не відбувся, призначають одноразово 800 мікрограмів мізопростолю^[3]. [2012]

1.5.12 Порадьте жінкам, якщо кровотеча не розпочалась протягом 24 годин після початку лікування, звернутись до свого лікаря для надання допомоги в індивідуальному порядку. [2012]

1.5.13 Жінкам із неповним викиднем призначте одноразово 600 мікрограмів мізопростолю^[3] (800 мікрограмів можна призначити в якості альтернативи, щоб узгодити протоколи лікування викидня, що не відбувся, та неповного викидня). [2012]

1.5.14 За потреби запропонуйте всім жінкам, які отримують медикаментозне лікування викидня, знеболювальні та протиблювотні препарати. [2012]

1.5.15 Поясніть жінкам, які проходять медикаментозну терапію мимовільного викидня, що може відбуватись протягом лікування, включаючи тривалість та інтенсивність кров'янистих виділень та можливі побічні ефекти, такі, як біль, діарея та блювання. [2012]

1.5.16 Запропонуйте жінкам повторити тест на вагітність з сечею через 3 тижні після медикаментозного лікування викидня, якщо у них не відзначається погіршення стану. У даному випадку порадьте їм звернутись до медичного спеціаліста, який відповідає за їхнє лікування, щодо надання медичної допомоги. [2012]

1.5.17 Рекомендуйте жінкам із позитивним тестом на вагітність з сечею, проведеним через 3 тиж, звернутись на огляд до медичного спеціаліста, щоб пересвідчитись у відсутності міхурового заносу або позаматкової вагітності. [2012]

Хірургічна тактика

1.5.18 У випадках клінічної доцільності запропонуйте жінкам, у яких відбувся викидень, на вибір:

- провести вакуум-аспірацію під місцевою анестезією в амбулаторних або стаціонарних умовах **або**
- хірургічне лікування в операційній під загальною анестезією. [2012]

1.5.19 Надайте усну та письмову інформацію всім жінкам, яким проводиться хірургічне лікування викидня, про доступні варіанти терапії та що очікувати під час та після процедури і її наслідки. Дивіться також рекомендацію 1.1.3 щодо подальшої інформації, яка може бути надана. [2012]

1.6 Тактика ведення трубної позаматкової вагітності

1.6.1 Надайте всім жінкам із позаматковою вагітністю усну та письмову інформацію про:

- варіанти лікування і що очікувати під час та після лікування
- як вони можуть звернутись до медичного спеціаліста за порадою після лікування та до кого, куди і коли звертатись по допомогу у разі невідкладної ситуації.

Дивіться також рекомендацію 1.1.3 щодо подальшої інформації, яка може бути надана. [2012, зі змінами 2019]

1.6.2 Повідомте жінок, які мали позаматкову вагітність, що вони можуть самостійно звернутись до служби надання допомоги на ранніх термінах вагітності з приводу наступних вагітностей у разі ускладнень на ранньому терміні. [2012]

Вичікувальна тактика

1.6.3 Запропонуйте вичікувальну тактику як варіант лікування жінкам у таких випадках:

- клінічно стабільна картина та відсутність болю **та**
- наявність трубної позаматкової вагітності розміром менше 35 мм без ознак серцебиття за даними трансвагінального ультразвукового дослідження **та**
- рівень ХГТ у сироватці крові 1000 МО/л і менше **та**
- є можливість повторно звернутись для подальшого спостереження. [2019]

1.6.4 Розгляньте можливість застосувати вичікувальну тактику жінкам у таких випадках:

- клінічно стабільна картина і відсутність болю **та**
- наявність трубної позаматкової вагітності розміром менше 35 мм без ознак серцебиття за даними трансвагінального ультразвукового дослідження **та**
- рівень ХГТ у сироватці крові більше 1000 МО/л і менше 1500 МО/л **та**
- є можливість повторно звернутись для подальшого спостереження [2019]

1.6.5 Жінкам, у яких застосовується вичікувальна тактика ведення позаматкової вагітності, повторіть визначення рівня ХГТ на 2, 4-й та 7-й дні після первинного результату та:

- якщо рівень ХГТ знижується на 15 % і більше від попереднього значення на 2, 4-й та 7-й дні, то повторіть його визначення щотижня, доки не отримаєте негативний результат (менше 20 МО/л) **або**
- якщо рівень ХГТ не знижується на 15 %, залишається таким самим або зростає порівняно з попереднім значенням, оцініть клінічний стан жінки та зверніться до більш досвідченого професійного лікаря за порадою стосовно подальшої тактики ведення. [2019]

1.6.6 Поясніть жінкам, що згідно з обмеженими доказами, ймовірно, не існує різниці між вичікувальною або медикаментозною тактикою щодо наступних позицій:

- частота позаматкової вагітності, яка завершилась самостійно
- ризик розриву труби
- необхідність додаткового лікування, але існує ймовірна потреба в ургентній госпіталізації у разі погіршення стану
- стан здоров'я, рівень депресії або тривожності. [2019]

1.6.7 Порадьте жінками, що час, необхідний для розродження при позаматковій вагітності самостійно, та наслідки у майбутньому щодо фертильності, ймовірно, будуть однаковими як при вичікувальній тактиці, так і при медикаментозному лікуванні. [2019]

Для того, щоб з'ясувати, чому комітет розробив у 2019 році рекомендації з вичікувальної тактики і яким чином вони можуть позначитись на практичній діяльності, дивіться розділ «Обґрунтування та вплив»

^[3] Незважаючи на те, що це широко використовується у клінічній практиці у Великій Британії, на час публікації (квітень 2019) мізопроствол не мав дозволу у Великій Британії на продаж саме за цим показанням. Особа, яка призначає цей препарат, повинна дотримуватись вимог відповідного професійного керівництва та взяти на себе повну відповідальність за прийняте рішення. Необхідно отримати та підписати інформовану згоду. Дивіться «Рекомендації з призначень: призначення неліцензованих лікарських засобів» Генеральної медичної ради для отримання подальшої інформації.

Медикаментозне та хірургічне лікування

1.6.8 Запропонуйте застосування метотрексату^[4] жінкам, у яких:

- немає вираженого болю **та**
- наявна трубна вагітність без розриву труби із розміром менше 35 мм **та**
- відсутнє серцебиття **та**
- рівень ХГТ у сироватці крові менше 1500 МО/л **та**
- відсутня маткова вагітність (підтверджено за даними ультразвукового обстеження) **та**
- які можуть повторно звернутись для подальшого спостереження.

Метотрексат слід призначати тільки під час першого візиту, коли встановлений остаточний діагноз позаматкової вагітності, а прогресуюча маткова вагітність виключена. Запропонуйте оперативне лікування, якщо застосування метотрексату є неприйнятним для жінки. [2012, зі змінами 2019]

1.6.9 Запропонуйте хірургічне втручання у якості лікування першої лінії жінкам, які не можуть звернутись повторно для подальшого огляду після лікування метотрексатом^[4] та які мають:

- позаматкову вагітність та інтенсивний біль
- позаматкову вагітність розміром 35 мм і більше
- позаматкову вагітність з наявним серцебиттям плода за даними ультразвукового сканування
- позаматкову вагітність та рівень ХГТ у сироватці крові 5000 МО/л і більше. [2012]

1.6.10 Запропонуйте на вибір метотрексат^[4] або хірургічне лікування жінкам з позаматковою вагітністю, у яких рівень ХГТ у сироватці крові становить не менше 1500 МО/л і менше 5000 МО/л та які можуть звернутись повторно та відповідають наступним критеріям:

- відсутність сильного болю
- наявна трубна вагітність без розриву труби із розміром менше 35 мм та відсутністю серцебиття
- відсутність маткової вагітності (підтверджено на ультразвуковому дослідженні).

Роз'ясніть жінкам, які обрали терапію метотрексатом, що їхні шанси у подальшому оперативному втручанні зростають, і воно може бути терміновим, якщо їхній стан погіршиться. [2012]

1.6.11 У жінок із позаматковою вагітністю, які вживали метотрексат, визначте рівень ХГТ у сироватці крові двічі у перший тиждень (4-й та 7-й дні) після лікування, а потім проведіть одне визначення рівня ХГТ у сироватці крові щотижня до отримання негативного результату. Якщо концентрація ХГТ залишається на тому самому рівні або зростає, проведіть оцінювання стану жінки з метою визначення подальшої тактики. [2012]

Застосування лапароскопії

1.6.12 Якщо жінкам із позаматковою вагітністю показано хірургічне лікування, то його слід проводити за наявності можливості лапароскопічно, беручи до уваги стан жінки та складність оперативного втручання. [2012]

1.6.13 Хірурги, які надають допомогу жінкам із позаматковою вагітністю, повинні бути компетентними у виконанні лапароскопічного втручання. [2012]

1.6.14 Керівники медичних закладів та менеджери повинні забезпечити наявність обладнання для лапароскопічної хірургії. [2012]

Сальпінгектомія та сальпінготомія

1.6.15 Запропонуйте сальпінгектомію жінкам, яким планується провести хірургічне втручання з приводу позаматкової вагітності, за умови відсутності у них інших факторів ризику безплідності. [2012]

1.6.16 Розгляньте сальпінготомію як альтернативу сальпінгектомії жінкам із факторами ризику виникнення безплідності, такими, як пошкодження протилежної труби. [2012]

1.6.17 Повідомте жінок, яким має проводитись сальпінготомія, що одна з п'яти жінок можуть потребувати подальшого лікування. Таке лікування може включати метотрексат та/або сальпінгектомію. [2012]

1.6.18 Жінкам, яким проведено сальпінготомію, визначте рівень ХГТ у сироватці крові через 7 днів після операції, а далі – щотижня до отримання негативного результату. [2012]

1.6.19 Порекомендуйте жінкам, яким проведено сальпінгектомію, пройти тест на вагітність із сечею через 3 тижні. Порадьте жінкам звернутись повторно для обстеження, якщо тест позитивний. [2012]

1.7 Анти-D-резус-профілактика

1.7.1 Запропонуйте анти-D-резус-профілактику у дозі 250 МО (50 мкг) всім резус-негативним жінкам, яким проводиться хірургічне втручання з приводу позаматкової вагітності або мимовільного викидня. [2012]

1.7.2. Не пропонуйте анти-D-резус-профілактику жінкам, які:

- отримують виключно медикаментозне лікування позаматкової вагітності чи викидня **або**
- мають загрозу мимовільного викидня **або**
- мають повний мимовільний викидень **або**
- мають вагітність невідомої локалізації. [2012]

1.7.3. Не застосовуйте тест Клейхауера для визначення кількісної оцінки кровотоку від плода до матері. [2012]

Терміни, що застосовуються у даному керівництві

Вагітність на ранніх термінах

Вагітність у першому триместрі (тобто до повних 13 тижнів гестації).

Вичікувальна тактика

Тактика, яка також має назву «очікуй та спостерігай», коли не застосовується ні медикаментозне, ні хірургічне лікування. Мета полягає у тому, щоб побачити, чи проблема вирішиться самостійно.

Вагітність невизначеної локалізації

Стан, коли наявний позитивний тест на вагітність, але за даними трансвагінального ультразвукового обстеження вагітності ні в порожнині матки, ні поза маткою плідне яйце не визначається.

^[4] Незважаючи на те, що це широко використовується у клінічній практиці у Великій Британії, на час публікації (квітень 2019) метотрексат не мав дозволу у Великій Британії на продаж саме за цим показанням. Особа, яка призначає цей препарат, повинна дотримуватись вимог відповідного професійного керівництва та взяти на себе повну відповідальність за прийняте рішення. Необхідно отримати та підписати інформовану згоду. Дивіться «Рекомендації з призначень: призначення неліцензованих лікарських засобів» Генеральної медичної ради для отримання подальшої інформації.

Рекомендації для проведення дослідження

Комітет, який розробив керівництво, сформулював наступні рекомендації для досліджень, які ґрунтуються на розгляді доказів з метою покращення керівництва NICE та надання допомоги пацієнці у майбутньому. Повний набір рекомендацій для дослідження Групи з розроблення рекомендацій детально наведено у повному керівництві.

1. Відділення для визначення вагітності на ранніх термінах

Необхідно провести національне оцінювання необхідності надання послуг у відділеннях для визначення вагітності на ранніх термінах, встановити фактори, які впливають на наслідки вагітності. До факторів слід віднести положення про те, чи надається допомога у спеціалізованому підрозділі, наявність персоналу та години роботи спеціалізованих служб. Результати повинні включати як результати процесу обслуговування, так і наслідки вагітності. Зібрані дані повинні використовуватись для аналізу економічної ефективності служб для визначення вагітності на ранніх термінах гестації порівняно з іншими моделями надання допомоги.

Чому це важливо

Перший звіт роботи відділення з оцінювання ранньої вагітності в Англії було опубліковано понад 20 років тому. Він став поштовхом до швидкого розвитку центрів ведення проблем на ранніх термінах вагітності. Сьогодні в Англії та Уельсі нараховується 150 відділень з оцінювання ранньої вагітності (Асоціація відділень з оцінювання ранньої вагітності, 2012). Проте існує значна відмінність між центрами стосовно доступу до послуг та рівня надання медичної допомоги. Крім того, було проведено дуже мало якісних досліджень стосовно ефективності відділень з оцінювання ранньої вагітності, спрямованої на поліпшення фізичного та емоційного здоров'я, порівняно з послугами, що надаються за межами спеціалізованого відділення.

Національний аудит відділень з оцінювання ранньої вагітності допоможе компенсувати цю недостатність інформації. Такий аудит має проводитись відповідно до положень National Caesarean Section Sentinel Audit, перехресного національного опитування щодо надання послуг та оцінки результатів. Отримані дані будуть включати інформацію про місце обслуговування, години праці та залучених медичних працівників. Результати також будуть включати час відвідування, тривалість перебування, показники прийому, час, який потрібний на отримання лікування, та досвід жінок. Отримання деяких з цих даних передбачає залучення служб надання допомоги на ранніх термінах вагітності, що здійснюватимуть більш формальне спостереження за жінками, ніж повинні, на час проведення аудиту. Оцінка повинна бути структурована таким чином, щоб забезпечити порівняння між різними моделями догляду.

Зібрані порівняльні дані результатів будуть використані для аналізу ефективності витрат на відділення для визначення вагітності на ранніх термінах порівняно з іншими моделями лікування.

2. Ультразвукове дослідження для визначення життєздатності маткової вагітності

Яким чином час та частота проведення ультразвукового обстеження впливають на діагностику та наслідки ускладнень вагітності на ранніх термінах, включаючи досвід жінок та економічну ефективність?

Чому це важливо

Обґрунтування кількості ультразвукових досліджень з метою покращення діагностики та оптимізації наслідків ускладнень вагітності на ранніх термінах проведуть до вирішення проблем стосовно вагітності з невизначеною лока-

лізацією та маткової вагітності з неясною життєздатністю. Доказова база щодо часу та частоти проведення ультразвукового обстеження обмежена, а кількість сканувань проводиться окремими відділеннями відповідно до можливостей та попиту. Деякі медичні працівники вважають за краще почекаати 5 днів між скануваннями, тоді як інші – 10–14 днів. Ці рішення зумовлені як наявністю ресурсів, так і клінічним поглядом, але, зокрема, вплив різних підходів щодо вартості та досвіду жінок є незрозумілим. З даних літератури ясно, що немає чіткого консенсусу, але є загальна думка, що до 14 днів діагноз має бути встановлений. Для визначення найбільш відповідного часу для сканування ефективність сканування, виконаного через 14 днів, можна порівняти зі скануваннями, виконаними через 7 днів, для діагностики позаматкової вагітності або життєздатності плода.

3. Прогестерон/прогестоген для лікування загрози мимовільного викидня

Чи є прогестерон і прогестогени ефективними для лікування загрози викидня?

Чому це важливо

Приблизно 20 % вагітностей перериваються у першому триместрі, та багато жінок скаржаться на кров'янисті виділення та/або біль на ранніх термінах вагітності, які не приводять до її переривання. У багатьох країнах жінкам із кров'янистими виділеннями та/або болем призначають прогестерон або прогестогени, щоб спробувати знизити ризик викидня. Докази ефективності цього лікування були непереконливими, але дані мета-аналізу кількох невеликих досліджень свідчать про те, що застосовувати прогестогени краще, ніж плацебо. Однак існують теоретичні ризики призначення будь-якого лікування під час вагітності, і для багатьох лікарів це буде суттєвою зміною у практичній діяльності. Відсутність переконливих доказів робить це пріоритетним напрямком для досліджень.

Необхідно провести дуже велике багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження у жінок, які отримували лікування прогестероном / прогестогеном або плацебо. Дослідження має бути достатньо великим, щоб бути достатньо потужним для виявлення відмінностей у довгострокових результатах. Слід відібрати жінок з болем і кровотечею та одноплідною матковою прогресуючою вагітністю, що настала самостійно, у терміні гестації 6–12 тижнів. Прогестерон/прогестоген або плацебо будуть призначати з моменту початку кровотечі до кінця 13-го тижня. Першочерговим результатом може бути факт вагітності, яка триває після закінчення першого триместра. Також необхідно оцінити, чи плід живий, а також наслідки вагітності, термін вагітності під час пологів та наявність вроджених аномалій.

4. Тактика ведення мимовільного викидня

Чи впливає тактика ведення (вичікувальна, медикаментозна або хірургічна) на досвід жінок із підтвердженим мимовільним викиднем, включаючи психологічні та емоційні наслідки?

Чому це важливо

Тактика ведення жінок з мимовільним викиднем у Великій Британії значно змінилась за останні два десятиліття, особливо щодо переходу від стаціонарного лікування до амбулаторного або щоденного нагляду та впровадження медикаментозної та вичікувальної тактики як альтернативи хірургічному втручання.

Незважаючи на ці зміни, існує недостатньо досліджень щодо ефективності різних підходів з погляду жінки, зокрема, впливу на її психологічний та емоційний стан. Викидень

є шоком для багатьох жінок, підхід до лікування сам по собі може вплинути на потребу жінки у консультуванні, що приведе до витрат Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (National Health Service, NHS). Тому це важлива галузь для дослідження.

Недостатність інформації в літературі могла б спонукати до проведення порівняльного дослідження у жінок із різним підходом до лікування (вичікувальна тактика, медикаментозна або хірургічна) та в різних клінічних умовах (наприклад, відділення для визначення вагітності на ранніх термінах, гінекологічне відділення або відділення невідкладної гінекологічної допомоги). Зібрані дані можуть бути як кількісними (за допомогою затверджених анкет психологічного здоров'я), так і якісними (зокрема, зосередження уваги на досвіді жінок конкретного типу лікування та умов надання медичної допомоги).

5. Порівняння між вичікувальною, медикаментозною та хірургічною тактиками ведення позаматкової вагітності

Чи впливає тактика ведення на досвід жінок із підтвердженою позаматковою вагітністю, включаючи психологічні та емоційні наслідки?

Чому це важливо

Сьогодні не існує доказів, які б свідчили про психологічний вплив на стан різних методів лікування позаматкової вагітності. Однак емоційний вплив може бути значним, що за певних умов призводить до посттравматичного стресового розладу. Необхідно провести якісне порівняльне дослідження для оцінювання того, яким чином цей вплив може бути зменшений. Це допоможе максимізувати емоційне відновлення жінок у короткостроковій і довгостроковій перспективі, дозволить жінкам і клініцистам обрати оптимальний спосіб лікування та визначити, яка підтримка потрібна жінкам під час і після лікування. Це також може знизити витрати Національної служби охорони здоров'я з надання довгострокових консультацій даних категорії жінок.

Обґрунтування та вплив

У цих розділах коротко пояснюється, чому комітет надав рекомендації та яким чином вони можуть вплинути на практичну діяльність. Вони пов'язують деталі наукових доказів і повний опис обговорення комітету.

Застосування ультразвукового обстеження для діагностики трубної позаматкової вагітності

Рекомендації 1.4.17–1.4.20

Чому комітет розробив рекомендації

Існували переконливі докази того, що при ультразвуковому дослідженні наявність утворення у ділянці придатків матки з ознаками вагітності на ранніх термінах (гестаційний мішок, який містить жовтковий мішок або фетальний полюс із або без серцебиття) був надійним показником позаматкової вагітності.

Інші ознаки, такі, як складне неоднорідне утворення у ділянці придатків матки, утворення у ділянці придатків матки з порожнім гестаційним мішком, порожня порожнина матки, накопичення рідини у порожнині матки або вільна рідина у черевній порожнині, можуть свідчити про підозру на позаматкову вагітність. Але докази свідчать, що вони не є достатньо надійними, щоби тільки за їхньою допомогою діагностувати позаматкову вагітність. Комітет використовував свої знання та досвід для того, щоб рекомендувати використовувати інші ознаки, наявні при ультразвуковому дослідженні, клінічну картину та рівні хоріонічного гонадотропіну (ХГТ)

у сироватці крові для підтвердження або заперечення діагнозу позаматкової вагітності.

Яким чином рекомендації можуть вплинути на практичну діяльність

Рекомендації не змінять кількості ультразвукового сканування, але стандартизують його застосування у практичній діяльності у рамках Національної служби охорони здоров'я. Визначивши особливості, які слід використовувати для застосування наявності позаматкової вагітності або підозри на позаматкову вагітність (яку пізніше можна дообстежити), встановлення діагнозу позаматкової вагітності слід покращити, а отже, і знизити ризики для жінок.

Повна інформація про докази та обговорення комітету надані в «Огляді доказів А: точність ультразвукової діагностики при трубній позаматковій вагітності».

Тактика ведення позаматкової вагітності

Вичікувальна тактика

Рекомендації 1.6.3–1.6.7

Чому комітет надав рекомендації

Фактичні дані не продемонстрували суттєвих відмінностей у кількості позаматкових вагітностей, що розрішуються самостійно, необхідності у додатковому лікуванні, частоті розриву маткової труби або впливу на якість життя між вичікувальною тактикою та медикаментозним лікуванням. Тому комітет рекомендував пропонувати вичікувальну тактику у випадках клінічної стабільності жінок із позаматковою вагітністю невеликих розмірів та низьким рівнем ХГТ. Також застосування вичікувальної тактики слід розглянути для клінічно стабільних жінок із позаматковою вагітністю невеликих розмірів та незначно підвищеним рівнем ХГТ як альтернативу медикаментозному лікуванню.

Комітет вважає на підставі власного досвіду, а також беручи до уваги відсутність будь-яких доказів, що час, за який позаматкова вагітність завершилась самостійно, та вплив на здатність завагітніти у майбутньому, є подібними як при додержанні вичікувальної тактики, так і при застосуванні медикаментозного лікування.

Яким чином рекомендації можуть вплинути на практичну діяльність

Ці рекомендації приводять до стандартів тактику ведення пацієнтів з позаматковою вагітністю та свідчать, що застосування вичікувальної тактики є доречним для жінок при клінічній обґрунтованості. Унаслідок цього у більшості жінок може бути застосована вичікувальна тактика. Це може привести до економії коштів за рахунок зменшення застосування медикаментів та лікування, пов'язаного із побічною дією ліків. Локальні протоколи будуть необхідні для оцінювання, моніторингу та подальшого спостереження за жінками, яким було застосовано вичікувальну тактику.

Повна інформація про докази та обговорення комітету надані в «Огляді доказів В: вичікувальна тактика проти медикаментозного лікування трубної позаматкової вагітності».

Контекст

Позаматкова вагітність та мимовільний викидень негативно впливають на якість життя багатьох жінок. Приблизно 20% вагітностей закінчуються викиднями, викидні можуть призвести до значних розладів. Переривання вагітності на ранніх термінах у Великій Британії щорічно становить понад

50 000 випадків. Частота позаматкової вагітності становить 11 на 1000 вагітностей, з материнською смертністю 0,2 на 1000 орієнтовних позаматкових вагітностей. Приблизно дві третини цих смертей пов'язані з наданням неналежної медичної допомоги.

Жінки, які не мають негайного доступу до медичної допомоги (наприклад, жінки, які є нещодавніми мігрантами, шукачі притулку, біженці, або жінки, які мають труднощі з читанням чи володінням англійською мовою), є особливо вразливими. Тому поліпшення діагностики та лікування ранніх втрат вагітності є життєво важливим, щоб знизити частоту пов'язаної з цим психологічної захворюваності та уникнути зайвих смертей жінок із позаматковою вагітністю.

Пошук додаткової інформації та ресурсів

Ви можете побачити все, що NICE повідомляє з приводу позаматкової вагітності і мимовільного викидня, у нашій інтерактивній блок-схемі щодо позаматкової вагітності та викидня.

Щоб дізнатися про погляд NICE на теми, пов'язані з цим керівництвом, дивіться нашу веб-сторінку про вагітність.

Докладні відомості та обговорення комітету з підготовки рекомендацій на 2019 рік наведені в «Огляді доказів». Докладніше про докази та обговорення рекомендаційного комітету з підготовки рекомендацій у 2012 році дивіться повну версію. Ви також можете знайти інформацію про створення керівництва, включаючи дані про комітет.

NICE розробив інструменти та ресурси, які допоможуть вам реалізувати ці настанови на практиці. Щоб отримати загальну допомогу та поради щодо впровадження настанов NICE на практиці, дивіться «Ресурси, які допоможуть вам застосувати рекомендації на практиці».

Оновлення інформації

Квітень 2019: Ми переглянули докази і розробили нові рекомендації з діагностики трубної позаматкової вагітності, використовуючи дані ультразвукового дослідження та застосування вичікувальної тактики ведення позаматкової вагітності. Ці рекомендації позначені [2019].

Ми також внесли деякі зміни без перегляду доказів:

- Рекомендація 1.1.2 надала додаткове посилання на відповідні рекомендації NICE щодо антенатального та постнатального здоров'я.
- Рекомендація 1.1.3 була оновлена, щоб привести формулювання щодо отримання згоди відповідно до інших рекомендацій NICE.
- Рекомендація 1.3.10 була доповнена додатковою інформацією, яка охоплює більш широкий спектр факторів, щоб не пропустити потенційну позаматкову вагітність.
- Заголовки розділів 1.4 і 1.6 були оновлені, щоб уточнити, що це стосується тільки трубної позаматкової вагітності.
- Рекомендація 1.4.16 була оновлена, щоб відобразити можливість вагітності невстановленої локалізації, а також додати перехресне посилання на поради щодо вагітності невстановленої локалізації.
- Рекомендація 1.4.22 була оновлена для відображення точної ультразвукової практики.
- Рекомендація 1.6.1 була оновлена і тепер містить поради щодо викидня у секції позаматкової вагітності.
- Рекомендація 1.4.31 була оновлена, щоб стало зрозуміло, що зниження рівня ХГТ у сироватці крові становить менше 50%.
- Рекомендація 1.6.7 була змінена, щоб відобразити точну практику та рекомендації щодо призначення метотрексату.

Ці рекомендації позначені [2012, зі змінами 2019].

Рекомендації, позначені [2012] останніми, мали перегляд доказів у 2012 році. У деяких випадках у формулювання були внесені незначні зміни, щоб привести мову та стиль відповідно до сучасності, не змінюючи значення.

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, желательнее 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.

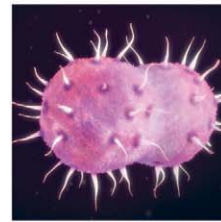
12. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.

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.

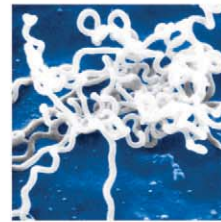
✓ УНІКАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ЕТІОЛОГІЇ ЗЗОМТ!
✓ ЩЕ ШВИДШЕ БЕЗ ВТРАТИ ЯКОСТІ!



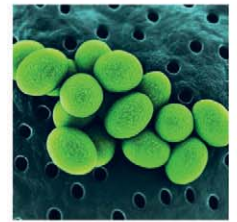
Neisseria gonorrhoeae



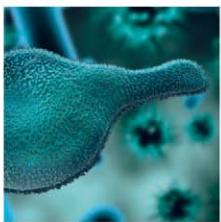
Ureaplasma parvum



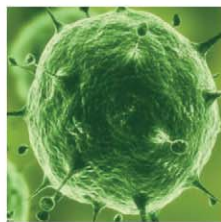
Treponema pallidum



Ureaplasma urealyticum



Mycoplasma genitalium



Mycoplasma hominis



Гриби роду
Candida



Trichomonas vaginalis



Chlamydia trachomatis



Диклоберл®

diclofenac sodium



ВАШ
ВИБІР⁶

93,9%* „Золотий” стандарт
проти запальної терапії!



- Збалансований інгібітор ЦОГ^{2**}
- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама³
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом⁴
- Не впливає на метаболізм хряща^{5**}
- Можливість індивідуального підбору дози⁶
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок⁶
- В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує менший ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁷

*** інгібування простагландину E₂⁸**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я, Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Склад:
Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму, ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт, остеоартрит, включаючи спонділоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'язів і тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гнеологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75), Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Порушення функції нирок або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незортання крові, порушення гемостазу, гемолітичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Шемія хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.

Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® пігулки, супозиторії та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (таблетки, супозиторії). Препарат Диклоберл® N75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад, коли добу дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю)). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад, супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу супозиторії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу супозиторії не має перевищувати 200 мг/добу.

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

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Плінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістик 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): 163-78.

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

³ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment*. *Br J Rheumatol* 1998 Oct; 37(10): 1142.

⁴ Dreiser RL, Le Parc JM, Velez 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), S17-S23.

⁵ Blot L, Marcelis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.

⁶ Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® 50 таблетки від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105).

⁷ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-1738.

⁸ A Van Hessel, J Schwartz, M Dupre, I De Lepelere, A Dejoz, W Tanaka, K Wyman, A Vanlath, J Alhout, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and RJ De Schepper. J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol.* 2000; 40: 1109

** Дослідження "in-vitro".

