

Здоровье женщины



№4 (150) '2020

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

ISSN 2307-5074 (Online) ISSN 1992-5921 (Print)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ:
ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ И
ФИЗИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА
СЕМЬИ К РОДАМ**

7

**ОСОБЕННОСТИ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОВ
КОНТРАЦЕПЦИИ У ЖЕНЩИН,
БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ
СКЛЕРОЗОМ**

14

**ФОЛАТЫ: СОВРЕМЕННАЯ
ПОДДЕРЖКА ЗДОРОВЬЯ
БЕРЕМЕННОЙ**

37

**ГОРМОНАЛЬНЫЙ БАЛАНС
И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ
ПРОФИЛЬ У БЕРЕМЕННЫХ
С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ
ОЖИРЕНИЯ**

67

**РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ
ЖЕНЩИН, КОТОРЫЕ ИМЕЛИ
НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ
ФУНКЦИИ В ПУБЕРТАТНЫЙ
ПЕРИОД**

73

ГЕДЕОН РИХТЕР
РІХТЕР ФерроБіо
Richter FerroBio
40 таблеток
дієтична добавка

**Низькодозова комбінація
гемового і негемового заліза**

Для жінок репродуктивного віку

**При підготовці до вагітності,
під час виношування дитини
та після пологів**

Листок вкладки до дієтичної добавки РІХТЕР ФерроБіо.
Склад на одну порцію (1 таблетка): гемоглобін (Bovine Haemoglobin) – 510 мг; заліза сульфат (II) (Ferroso sulfate) – 81 мг. **Рекомендації щодо вживання:** приймати як додаткове джерело заліза. РІХТЕР ФерроБіо особливо підходить вагітним жінкам, в старій популяції вагітності жінкам у перименопаузі, при менструаціях або в інших випадках втрачати кров; особам позитивного віку, дітям у період активного росту, спортсменкам, а також в ситуаціях, коли існують певні обмеження в харчуванні, наприклад, при втраті ваги або позитивній анемії в осіб, які отримують протипухлинне лікування. Перед споживанням рекомендується консультація лікаря. Спосіб застосування та рекомендована доза: дорослим і дітям старше 12 років по 1–2 таблетки 1 раз на день, запиваючи склянкою води, незалежно від прийому їжі. Дітям максимальна доза 2 таблетки. Протипоказання: індивідуальна чутливість до компонентів продукту, дітям віком до 12 років. Анемія не пов'язана з дефіцитом заліза, надлишок заліза чи порушення засвоєння заліза. З обережністю людям, які страждають на системний маєтлоз, зі слабкою здатністю до регуляції заліза і/або дефіцитом функції кислоти. **Виробник:** ГлобФер Лтд, Штенрогенс-Ба Пародієн 2, 2550 Кошице, Словаччина. **Імпортер:** ДАТ «Геден Ріхтер», Ужгород, Іве і лікарські засоби, Речкава дієтична добавка. Інформація про дієтичну добавку для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками. Не є лікарським засобом.

Завантажте
безкоштовно додаток
Simo AR на Android
чи iOS та оживіть
зображення

Представництво «Ріхтер Геден Ріхтер» в Україні: 01054, м. Київ, вул. Тургенівська, 17-Б.
Тел.: (044) 389-39-50 (-51), факс: (044) 389-39-52.
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

**РІХТЕР
ФерроБіо**



9 771992 592002 >

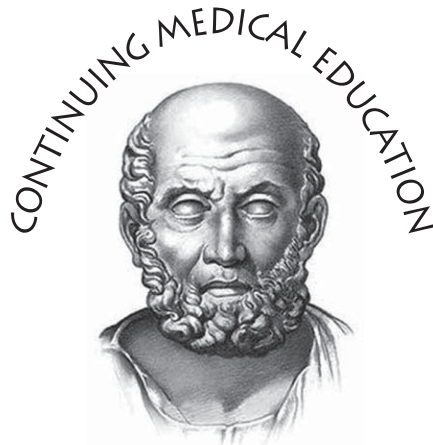


**ВСЕУКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ
БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ
ЛІКАРІВ
ТА ФАРМАЦЕВТІВ**



ГО «ВСЕУКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ НЕПЕРЕРВНОЇ ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ ЛІКАРІВ І ФАРМАЦЕВТІВ»
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

«ГІППОКРАТ» – сучасна електронна платформа післядипломної медичної освіти для лікарів



HIPPOCRATES

**Навчання доступне в будь-якій точці
і в будь-який зручний час при наявності інтернету**

*Запрошуємо пройти навчання та отримати сертифікати
НМАПО імені П.Л. Шупика (від 1 до 5 балів)
для проходження атестації згідно наказу МОЗ №446 від 22.02.2019:*

www.hippocrates.org.ua

ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ 4 (150)/2020

ЗАСНОВНИКИ

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П.Л. ШУПИКА
(НМАПО імені П.Л. Шупика)

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА
І ГІНЕКОЛОГІЇ імені АКАДЕМІКА
О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

БАХТІЯРОВА Д.О.

ЩЕРБІНСЬКА О.С.

*Згідно Додатку 8 до наказу
Міністерства освіти і науки України
15.10.2019 № 1301 науково-практичний журнал
«Здоров'я жінки» включено до Категорії «Б»
Переліку наукових фахових видань України*

*Журнал «Здоров'я жінки» реферується
Інститутом проблем реєстрації інформації
НАН України*

*Журнал «Здоров'я жінки» включено
у реферативну базу «Україніка наукова»,
а також у міжнародні наукометричні
та пошукові бази.
Статтям журналу «Здоров'я жінки»
присвоюється DOI*

РЕКОМЕНДОВАНО

Вченою радою Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Протокол № 4 від 20.05.2020.

Підписано до друку 29.05.2020.

Статті, що публікуються в журналі
«ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ», – рецензовані.
Відповідальність за достовірність фактів
та інших відомостей у публікаціях несуть автори.
Відповідальність за зміст реклами, а також за відповідність
наведених у рекламі відомостей вимогам законодавства несуть
рекламодавці.
Редакція і видавці не несуть відповідальності за достовірність
інформації, опублікованої в рекламних матеріалах.
Думка редакції може не збігатися з думкою авторів публікації.
Передрук матеріалів тільки з письмового дозволу редакції.
При передруці посилання на журнал
«ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ» обов'язкове.

**АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ
ТА ТЕЛЕФОНИ РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦІВ**
Україна, 03039, м. Київ, а/с 36
Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
E-mail: alexandra@zdr.kiev.ua

НАШ ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС: 74598

З питань передплати або придбання журналу звертатися
до поштових відділень зв'язку, до редакції або на сайт:
www.med-expert.com.ua

Тираж – 5500 прим.
Періодичність видання – 10 номерів в рік.
Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації
КВ №23678-13518 ПР від 04.01.2019.

Фотовид і друк

Друкарня «Аврора Пресс»,
м. Київ, вул. О.Довбуша, 18, тел. +38(067) 230-83-64

© Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика, 2020
© ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім.
О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук
України», 2020
© Бахтіярова Д.О., 2020
© Щербінська О.С., 2020

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П.Л. ШУПИКА
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА
І ГІНЕКОЛОГІЇ імені АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ
ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ
HEALTH OF WOMAN

Всеукраїнський науково-практичний журнал

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Ю. П. Вдовиченко,
член-кор. НАМН України,
д. м. н., професор,
перший проректор НМАПО
імені П.Л. Шупика,
президент Асоціації перинатологів
України

ЗАСТ. ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Н.Ю. Педаченко,
д. м. н., професор,
професор кафедри акушерства,
гінекології та перинатології
НМАПО імені П.Л. Шупика

ДИРЕКТОРИ ПРОЕКТУ

Д.О. Бахтіярова
О.С. Щербінська,
канд. мед. наук

ДИРЕКТОР З РЕКЛАМИ

І.М. Лукавенко

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР

О.О. Попільнюк

РЕКЛАМА

К.О. Панова

ЛІТЕРАТУРНИЙ РЕДАКТОР

Н.О. Вікторова

КОРЕКТОР

Л. В. Тищенко

ДИЗАЙН ТА ВЕРСТКА

С.О. Обеднікова

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Т.В. Авраменко
В.О. Бенюк
О.О. Берестовий
Г. Бітман (Ізраїль)
В.І. Бойко
Р.Г. Ботчоришвілі (Франція)
Г.І. Брехман (Ізраїль)
І.Б. Венцківська
І.Б. Вовк
Н.І. Генік
І.З. Гладчук
О.П. Гнатко
Н.Г. Гойда
О.В. Голяновський
О.В. Горбунова
І.І. Горпинченко
Ю.О. Дубоссарська
А.Є. Дубчак
С.І. Жук
С.О. Іванюта
А.Г. Корнацька
І.В. Лахно
Т.В. Лещева
Л.Г. Назаренко
Л.В. Пахаренко
Вл. В. Подольський
В.О. Потапов
Т.Г. Романенко
О.В. Ромашенко
Н.М. Рожковська
А.Я. Сенчук
Н.Я. Скрипченко
О.І. Соловійов
А.А. Суханова
Т.Ф. Татарчук
Р.О. Ткаченко
В.О. Товстановська
Л.Є. Туманова
А.Г. Ципкун
О.С. Шаповал
О.М. Юзько
М.Є. Яроцький

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 4 (150)/2020

УЧРЕДИТЕЛИ

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ имени П.Л. ШУПИКА
(НМАПО имени П.Л. ШУПИКА)

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ,
АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ
имени АКАДЕМИКА Е.М. ЛУКЪЯНОВОЙ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ»

БАХТИЯРОВА Д.О.

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

*Согласно Приказу Министерства образования
и науки Украины 15.10.2019 № 1301
научно-практический журнал «Здоровье женщины»
включен в Категорию «Б» Перечня научных
профессиональных изданий Украины*

*Журнал «Здоровье женщины» реферруется
Институтом проблем регистрации информации
НАН Украины*

*Журнал «Здоровье женщины» включен в реферативную
базу «Україніка наукова», а также в международные
научометрические и поисковые базы.
Статьям журнала «Здоровье женщины»
присваивается DOI*

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской академии
последипломного образования имени П.Л. Шупика.
Протокол № 4 от 20.05.2020.

Подписано к печати 29.05.2020.

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.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИЙ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, а/я 36
Тел.: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
E-mail: alexandra@zdr.kiev.ua

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

По вопросам подписки или приобретения журнала
обращаться в почтовые отделения связи, в редакцию
или на сайт: www.med-expert.com.ua

Тираж – 5500 экз.

Периодичность издания – 10 номеров в год.
Свидетельство о государственной регистрации
печатного средства массовой информации
КВ №23678-13518 ПР от 04.01.2019.

Фотовывод и печать

Типография «Аврора-Пресс»,
г. Киев, ул. О. Довбуша, 18, тел. +38(067) 230-83-64

© Национальная медицинская академия последипломного
образования имени П.Л. Шупика, 2020

© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии
Национальной академии медицинских наук Украины», 2020

© Бахтиярова Д.О., 2020

© Щербинская Е.С., 2020

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ имени П.Л. ШУПИКА

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ имени АКАДЕМИКА Е.М. ЛУКЪЯНОВОЙ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
УКРАИНЫ»

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ HEALTH OF WOMAN

Всеукраинский научно-практический журнал

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ю. П. Вдовиченко,
член-корр. НАМН Украины,
д. м. н., профессор,
первый проректор НМАПО
имени П.Л. Шупика,
президент Ассоциации
перинатологов Украины

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Н.Ю. Педаченко,
д. м. н., профессор,
профессор кафедры
акушерства, гинекологии
и перинатологии НМАПО
имени П.Л. Шупика

ДИРЕКТОРА ПРОЕКТА

Д.О. Бахтиярова
Е.С. Щербинская,
канд. мед. наук

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Т.В. Авраменко
В.А. Бенюк
О.А. Берестовой
Г. Битман (Израиль)
В.И. Бойко
Р.Г. Ботчоришвили (Франция)
Г.И. Брехман (Израиль)
И.Б. Венцовская
И.Б. Вовк
Н.И. Генчик
И.З. Гладчук
Е.П. Гнатко
Н.Г. Гойда
О.В. Голяновский
О.В. Горбунова
И.И. Горпинченко
Ю.А. Дубоссарская
А.Е. Дубчак
С.И. Жук
С.О. Иванюта
А.Г. Корнацкая
И.В. Лахно
Т.В. Лещева
Л.Г. Назаренко
Л.В. Пахаренко
Вл. В. Подольский
В.А. Потапов
Т.Г. Романенко
О.В. Ромащенко
Н.Н. Рожковская
А.Я. Сенчук
Н.Я. Скрипченко
А.И. Соловьев
А.А. Суханова
Т.Ф. Татарчук
Р.А. Ткаченко
В.А. Товстановская
Л.Е. Туманова
А.Г. Цыпкун
О.С. Шаповал
А.М. Юзько
Н.Е. Яроцкий

HEALTH OF WOMAN 4 (150)/2020

FOUNDERS

SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION (NMAPE)

STATE INSTITUTION «INSTITUTE OF PEDIATRICS
OBSTETRICS AND GINECOLOGY NAMED
ACADEMIC ELENA M. LUKYANOVA NATIONAL
ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

BAKHTIYAROVA D.O.

SHCHERBINSKA O.S.

*According to the order of the Ministry of Education
and Science of Ukraine 15.10.2019 № 1301 scientific
and practical journal «Health of woman» is included
in Category «B» of the List of scientific professional
publications of Ukraine*

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

*Journal «Health of Woman» is included
in the abstracts database «Ukrainika naukova»,
in the international scientometric and search databases.
Articles of the journal «Health of Woman» are assigned DOI*

RECOMMENDED BY

Academic Council Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education
Protocol №4 from 20.05.2020.

Passed for printing 29.05.2020

Articles published in the journal «Health of Woman» – reviewed.
Authors are responsible for accuracy of the facts and other infor-
mation in the publication. Advertisers are responsible for the con-
tent 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.

**EDITORIAL OFFICES ADDRESS AND
TELEPHONE OF PUBLISHERS**

Ukraine, 03039, Kyiv, p/b 36
Tel: +38(044) 257-27-27, +38(067) 233-75-91.
E-mail: alexandra@zdr.kiev.ua

OUR SUBSCRIPTION INDEX: 74598

To subscribe or purchase contact the post offices,
editorial office or web-site: www.med-expert.com.ua

Circulation – 5500 copies.
Periodicity – 10 issues per year.
Certificate of registration
KB №23678-13518 PIP of 04.01.2019

Imagesetter and Printing

«Aurora-Press»,
Kyiv, O.Dovbusha str, 18, tel. +38(067) 230-83-64

© Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education,
2020

© SI «Institute of pediatrics obstetrics and genecology named
academic Elena M. Lukyanova National academy of medical
sciences of Ukraine», 2020

© D.O.Bakhtiyarova, 2020

© O.S.Shcherbinskaya, 2020

**SHUPYK NATIONAL MEDICAL ACADEMY
OF POSTGRADUATE EDUCATION
(NMAPE)**

**STATE INSTITUTION
«INSTITUTE OF PEDIATRICS OBSTETRICS
AND GINECOLOGY NAMED ACADEMIC
ELENA M. LUKYANOVA NATIONAL ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»**

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

EDITOR-IN-CHIEF

Yu.P.Vdovychenko,
corresponding member
of NAMS of Ukraine,
Dr. med. Sciences, professor,
First Vice rector of NMAPE,
president of the Ukraine Perinatology
Association

DEPUTY OF CHIEF EDITOR

N.Yu. Pedachenko,
Dr. med. Sciences, professor,
professor of the Department
of Obstetrics, Gynaecology
and Perinatology, Shupyk National
Medical Academy of Postgraduate
Education

PROJECT DIRECTORS

D.O.Bakhtiyarova
O.S.Shcherbinska,
PhD

ADVERTISING DIRECTOR

I.M. Lukavenko

RESPONSIBLE SECRETARY

O.O. Popilniuk

ADVERTISEMENT

K.O. Panova

LITERARY EDITOR

N.O. Viktorova

CORRECTION

L.V. Tischenko

DESIGN AND IMPOSITION

S.O. Obednikova

EDITORIAL BOARD

T.V. Avramenko
V.O. Beniuk
O.O. Berestovyi
G. Bitman (Israel)
V.I. Boiko
R.G. Botchorishvili (France)
G.I. Brekhman (Israel)
I.B. Ventskivska
I.B. Vovk
N.I. Henyk
I.Z. Hladchuk
O.P. Hnatko
N.G. Goyda
O.V. Holianovskiy
O.V. Gorbunova
I.I. Gorpynchenko
Yu.O. Dubossarska
A.Ye. Dubchak
S.I. Zhuk
S.O. Ivanyuta
A.H. Kornatska
I.V. Lakhno
T.V. Leshcheva
L.G. Nazarenko
L.V. Pakharenko
Vi. V. Podolskiy
V.O. Potapov
T.G. Romanenko
O.V. Romashchenko
N.M. Rozhkovska
A.Ya. Senchuk
N.Ya. Skrypchenko
O.I. Soloviev
A.A. Suhanova
T.F. Tatarchuk
R.O. Tkachenko
V.O. Tovstanovska
L.Ye. Tumanova
A.G. Tsypkun
O.S. Shapoval
O.M. Yuzko
M.Ye. Yarotskiy

СОДЕРЖАНИЕ 4 (150)/2020

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Психологічна та фізична підготовка сім'ї до пологів: історичний аспект і сучасні тенденції
В.Г. Сюсюка, І.М. Волошина 7

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Особливості використання методів контрацепції у жінок, хворих на розсіяний склероз
В.І. Пирогова, О.І. Негрич 14

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Vitex agnus-castus* у лікуванні циклічної масталгії: систематичний огляд і мета-аналіз
Soo Liang Ooi, Stephanie Watts, Rhett McClean, Sok Cheon Pak 18

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Психоемоційний стан жінок з внутрішньопечінковим холестаазом вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій
О.Г. Бойчук, Т.В. Коломійченко, Н.Е.Н. Ебае 31

- Фолати: сучасна підтримка здоров'я вагітної
М.В. Хайтович 37

- Про можливість таргетної профілактики кальцитріол-асоційованих ускладнень вагітності на доклінічному етапі
Н.В. Диденкул 43

- About the possibility of targeted prevention of calcitriol-associated pregnancy complications at the preclinical stage
N.V. Didenkul 47

АКУШЕРСТВО

- Профілактика та лікування залізодефіцитної анемії при багатоплідній вагітності
Т.Г. Романенко, О.В. Морозова, О.М. Суліменко 51

- Скринінгова коагулограма при фізіологічному перебігу вагітності
С.І. Жук, І.В. Ус 58

- Питання профілактики прееклампсії у жінок з ожирінням
С.П. Посохова, С.В. Ніколаєва, К.О. Ніточко 61

- Особливості гормонального балансу та метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння
К.М. Тишко, О.П. Гнатко 67

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Репродуктивне здоров'я жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період
О.А. Ковалишин 73

ОНКОЛОГИЯ

- Вплив рецепторів андрогену на ефективність хіміотерапевтичного лікування хворих на метастатичний тричі негативний рак грудної залози
С.А. Лялькін, Л.А. Сивак, Н.О. Верьовкіна 80

Уважаемые авторы!
Стоимость публикации научных статей
в журнале «Здоровье женщины» составляет
150 грн./1800 знаков.



Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®



препарат №1 у лікуванні доброякісних захворювань молочних залоз¹



усуває напругу і набряк молочної залози²



зменшує рівень пролактину, доведено плацебо-контрольованими дослідженнями³



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

1. Источники: данные MDI за 1-3 квартал 2017

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

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

Мастодинон®. Краплі оральні. Р.П. № UA/6239/01/01 від 13.05.17. **Мастодинон®. Таблетки, вкриті оболонкою.** Р.П. № UA/6239/02/01 від 13.07.18.

Виробник: Біоноріка (Німеччина).

Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

Канефрон® Н



німецька якість фітопрепарату



значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³



потенціювання протизапальної терапії⁴



Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. **Краплі оральні:** 100 г крапель містять 29 г водно-спиритового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення. **Противоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту.

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

Виробник: Біоноріка (Німеччина)

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

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



TABLE OF CONTENTS 4 (150)/2020

DISTANCE LEARNING

- Psychological and physical training of family for birth: historical aspect and modern trends**
V.G. Siusiuka, I. M. Voloshyna..... 7

TOPICAL ISSUES

- Features of contraceptive use among women with multiple sclerosis**
V.I. Pyrohova, O.I. Nehrych 14

FOREIGN STUDIES

- Vitex Agnus-castus for the treatment of cyclic mastalgia: a systematic review and meta-analysis**
Soo Liang Ooi, Stephanie Watts, Rhett McClean, Sok Cheon Pak..... 18

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- Psycho-emotional state of women with intrahepatic cholestasis of pregnant women after the use of assisted reproductive technologies**
O.G. Boychuk, T.V. Kolomiichenko, N.E.N. Ebae ... 31

- Folates: Modern Pregnant Health Support**
M.V. Khaitovich 37

- On the possibility of targeted prophylaxis of calcitriol-associated pregnancy complications at the preclinical stage**
N.V. Didenkul 43

OBSTETRICS

- Prevention and treatment of iron deficiency anemia in multiple pregnancy**
T.G. Romanenko, O.V. Morozova,
O.M. Sulimenko 51

- Screening coagulation tests in normal pregnancy**
S.I. Zhuk, I.V. Us..... 58

- Preeclampsy prevention issues in women with obesity**
S.P. Posokhova, S.V. Nikolaeva,
K.O. Nitochko 61

- Peculiarities of hormonal balance and metabolic profile in pregnant women with different obesity types**
K. Tyshko, O. Gnatko..... 67

GYNECOLOGY

- Reproductive health of women who had menstrual dysfunction during puberty**
O.A. Kovalishin..... 73

ONCOLOGY

- Impact of androgen receptor on chemotherapy efficacy in patients with metastatic triple negative breast cancer**
S.A. Lyalkin, L.A. Syvak, N.O. Verevkina 80

Психологічна та фізична підготовка сім'ї до пологів: історичний аспект і сучасні тенденції

В.Г. Сюсюка, І.М. Волошина

Запорізький державний медичний університет

У статті представлений як історичний аспект, так і сучасні підходи до психологічної та фізичної підготовки сім'ї до пологів, а також принципи ведення нормальних пологів та умови їх забезпечення в акушерському стаціонарі. Акцентовано увагу на важливості відвідування жінкою та її партнером «Школи підготовки сім'ї до пологів», що дозволить відпрацювати теоретичні та практичні навички поведінки під час вагітності, пологів і в післяпологовий період. При цьому важливо навчити партнера немедикаментозним методам знеболювання, який повинен не просто бути присутнім у пологовому залі, а брати безпосередню участь у пологах. Також акцентовано увагу на проблемах, які пов'язані з підготовкою сім'ї до пологів, коли має місце недостатня інформованість лікарів про психологічні особливості репродуктивної сфери, її психосоматичної природи, а також про форми і можливості психологічної та психотерапевтичної допомоги.

Ключові слова: вагітність, нормальні пологи, підготовка сім'ї до пологів, партнерські пологи, немедикаментозне знеболювання.

Psychological and physical training of family for birth: historical aspect and modern trends

V.G. Siusiuka, I. M. Voloshyna

The article describes both historical aspects and modern approaches towards psychological and physical training of family for birth and also principles of management of normal birth and conditions of its providing in obstetric hospital.

There is emphasized importance of attendance "School of family training for birth" by woman and her partner that permits to work out theoretical and practical skills of behavior during pregnancy, labour and postpartum period. Besides it is very important to teach the partner drug-free anaesthesia, who should not only be present in birthing room but be directly involved in labour.

Also attention is paid to problems associated with training of family for birth when doctors are not sufficiently informed about psychological features of reproductive sphere, its psychosomatic nature and also forms and possibilities of psychological and psychotherapeutic assistance.

Keywords: pregnancy, normal birth, training of family for birth, delivery with partner, drug-free anaesthesia.

Психологическая и физическая подготовка семьи к родам: исторический аспект и современные тенденции

В.Г. Сюсюка, И.Н. Волошина

В статье представлен как исторический аспект, так и современные подходы к психологической и физической подготовке семьи к родам, а также принципы ведения нормальных родов и условия их обеспечения в акушерском стационаре. Подчеркнута важность посещения женщиной и ее партнером «Школы подготовки семьи к родам», что позволит отработать теоретические и практические навыки поведения во время беременности, родов и в послеродовой период. При этом важно обучить партнера немедикаментозным методам обезболивания, который должен не просто присутствовать в родильном зале, а принимать непосредственное участие в родах. Также акцентируется внимание на проблемах, связанных с подготовкой семьи к родам, когда имеет место недостаточная информированность врачей о психологических особенностях репродуктивной сферы, ее психосоматической природы, а также о формах и возможности психологической и психотерапевтической помощи.

Ключевые слова: беременность, нормальные роды, подготовка семьи к родам, партнерские роды, немедикаментозное обезболивание.

Пологи і материнство – відповідальні та серйозні завдання, що вимагають від батьків готовності фізичної, інформаційної та психологічної. Все більше сучасних пар, які очікують на появу малюка, усвідомлюють, що підготовка до цієї події виходить далеко за рамки купівлі одягу для немовляти [48]. Передпологовий догляд є гнучким процесом, що проходить відповідно до особливостей життя жінки з урахуванням специфіки її психосоціальних потреб, рівня освіти та інтелектуальних запитів, а також фізичних можливостей кожної жінки, яка народжує, та її сім'ї [56].

Емоційна сфера не може формуватися у відриві від мікросоціуму – сім'ї, в якій живе вагітна, і від майбутнього уявлення про «роль матері» і «роль батька». Виникає необхідність у формуванні нової сімейної культури. У цьому контексті здійснюється підбір психокорекційних методик для вагітних і породіль, які сприяють освоєнню материнської ролі [19]. Незаперечним фактом є те, що матері народжували дітей тисячі років, перш ніж з'явилися акушерки, ймовірно, спочатку з роботою акушерки були пов'язані уявлення про якісь магічні функції. Наука покінчила із забобонами, пропонований нею підхід заснований на об'єктивному спостереженні [12].

Супровід жінок під час вагітності має надзвичайно багату історію, а своїми традиціями сягає в далеке минуле. Однак тільки у 50-х роках ХХ століття була розроблена та стала незабаром надбанням усього Радянського Союзу, а потім і всього світу, психопрофілактична система знеболювання пологів, запропонована та теоретично розроблена професором І.З. Вельвовським у співдружності з професорами В.А. Плотічером і Е.А. Шугом, з активною підтримкою К.І. Платонова. Праця «Психопрофілактика болей в родах» незабаром була переведена на англійську, іспанську та інші мови і набула поширення в багатьох країнах світу. Систематизація та впровадження у широку практику сприяло появі відповідних циклів удосконалення для акушерів-гінекологів з психопрофілактичного знеболювання пологів [31].

У 50–60-х роках минулого століття в Європі та Північній Америці «природні пологи» і «психопрофілактика» з'явилися на противагу надмірно «медицизованому» акушерству, якому було властиве широке застосування анестезіологічних методів та оперативного розродження. Водночас з'явилися різноманітні програми із загальним завданням – використовувати психологічні або фізичні немедикаментозні методи знеболювання пологів [58].

Всесвітньо відома книга «Пологи без страху» (або «Природні пологи») вперше була видана ще в 30-х роках минулого століття [67]. Досліджуючи історичні та релігійні аспекти пологів, Дік-Рід виявив, що поняття «пологи і біль», «пологи і страждання» були об'єднані в свідомості народів, що перебувають під впливом європейської культури, внаслідок невірною переказу Біблії. Так, у Книзі Буття (3:16) Господь говорить Єві: «Множачи, помножу скорботу твою у вагітності твоєї, в болі ти народжуватимеш дітей». Уривок цей відомий як «Прокляття Єви». Вчені-бібліографи ретельно досліджували єврейські та грецькі манускрипти, з яких була переведена більша частина Біблії. Вони дійшли висновку, що слова, які стосуються пологів, означають скоріше не «біль», а «праця». Дік-Рід вважав, що не слід сприймати вчення минулого, в яких йдеться про жахи пологів, не підтвердженні життям, та пам'ятати про те, що історія пологів – це ганьба цивілізації [17].

Вагітність – це емоційно насичений період у житті жінки, що несе суттєві зміни у життя жінки і є головним етапом у розвитку материнства, яке починається ще в дитинстві. Тому страхи, які пов'язані з вагітністю та пологами, з'являються у жінки, ймовірно, задовго до вагітності. Страх вагітності і страх пологів – це дуже глибокі переживання, здатні серйозно спотворювати поведінку жінки. У той самий час ці переживання є динамічними, мінливими, позаяк вираженість даних страхів змінюється протягом життя жінки залежно від її віку, соціального статусу, власного життєвого досвіду та інших факторів. Часто дані страхи мають загальні причини. Між страхом вагітності і страхом пологів встановлено досить багато спільних рис, тому ці поняття об'єднують [23]. Страх є основною причиною, що сприяє виникненню болю при нормальних пологах. Страх болю за допомогою патологічного напруження породжує істинний біль, тобто «больовий синдром, спричинений напругою від страху». Виникнувши одного разу, він замикає хибне коло, а посилення однієї складової частини синдрому веде до посилення всіх трьох (страх – напруга – біль) [15].

Саме страх і стрес, які супроводжуються неконтрольованим болем, призводять до активації симпатичної нервової системи та секреції стресових гормонів [25]. Свого часу вчення Дік-Ріда про природні пологи широким колом акушерів було сприйнято вороже, проте в подальшому воно докорінно змінило хід розвитку акушерства [17]. Фернанд Ламаз поєднав метод, який запропонували І.З. Вельвовський та Грантлі Дік-Рід, що сприяло значному поширенню цього методу в Європі [18, 24]. У 90-х роках ХХ століття поряд з класичними методами фізіопсихопрофілактичної підготовки до пологів розробляються методики та технології психологічного впливу на плід (В.В. Абрамченко та Н.П. Коваленко, 2000; В.В. Абрамченко та В.П. Багунов, 2000; А.Г. Юсфин та Н.П. Коваленко, 2000; 2001).

Сучасні умови життя в Україні обумовлюють необхідність впровадження заходів, метою яких є максимальне збереження здоров'я нації та підвищення рівня народжуваності [21, 27]. У своїй доповіді В.В. Камінський на науково-практичній конференції «Збереження репродуктивного здоров'я жінки – основа формування здорової нації» (2015) зазначив, що основними напрямками вдосконалення акушерської служби в Україні є підвищення рівня загального здоров'я жінок репродуктивного віку, зниження показників материнської смертності шляхом впровадження сучасних технологій безпечного материнства, вдосконалення системи надання медичної допомоги жінкам з екстрагенітальною патологією тощо.

На сьогодні існує велике різноманіття методик, програм та керівництв, які застосовують у жінок з фізіологічним і ускладненим перебігом вагітності та мають на меті вплинути як на психологічний, так і на фізичний стан вагітних. Вони мають наукове підґрунтя і впроваджені у роботу лікувально-профілактичних закладів, що сприяло розвитку достатньо

високого рівня рододопомоги у нашій країні, а також країнах ближнього та дальнього зарубіжжя (Астахов В.М., 1998; Рибакіна Н.А., 2002; Могілевкіна І.О., 2004; Козина Ж.Л. та співавт., 2005; Falcone V.M. et al., 2005; Жарких А.В. та співавт., 2006; Галич С.Р., 2006; Качаліна Т.С. та співавт., 2008; Хломов К.Д., 2008; Бабич Т. Ю., 2009; Жернова Я.С. та співавт., 2009; Сухобокова Л.С., 2009; Кузнецова В.І., 2010; Кіпчатова Т.Ю., 2010; Королева Н.Н., 2011; Ісуріна Г.Л., 2011; Козуб Т.А., 2011; Гончаров Д.А. та співавт., 2012; Аймедов К.В., Нікогосян Л.Р., 2013; Блох М.Е., Добряков І.В., 2013; Лохіна Е.В., Качаліна Т.С., 2013; Криворотько Я.В., 2014; Луценко Н.С. та співавт., 2014; Мацаберідзе Н.В., Бізунков А.Б., 2014; Купріянова І.Е. та співавт., 2014; Ефанова Т.С., 2014; Вдовиченко С.Ю., 2017; Сюсюка В.Г., 2018; Лансак Ж., 2018, тощо).

Водночас зростає кількість нових програм допологової підготовки, ефективність яких викликає неабиякі сумніви. Заняття проводять фахівці, які не мають достатньої кваліфікації, некомпетентні та навіть «сторонні» люди, а основою такої підготовки є особистий досвід і дані інтернету. Все це нерідко спричинює надмірне підвищення тривоги або необґрунтоване ейфорійне відношення до майбутніх пологів [18]. Ігнорування акушерами-гінекологами психологічних проблем, пов'язаних з репродуктивними процесами, багато в чому сприяло патернализму і обумовлено тим, що навіть під час пологів жінці відводиться другорядна роль. Все це вплинуло на варіант допологової підготовки під гаслом «природні пологи», однак такі «психологи» лякають вагітних ускладненнями будь-яких медичних втручань, у результаті чого нерідко жінки побоюються процедур, а іноді відмовляються від життєво необхідних. Це перешкоджає встановленню довірливих відносин між пацієнтками і лікарями, завважає їх роботи та відповідно дискредитує в їхніх очах роботу перинатального психолога [16].

Значна частина інформації, яку отримує вагітна, часто суперечлива, особливо це стосується інтернету та телебачення. Саме тому жінці, яка не є фахівцем у цій галузі знань, дуже складно перевірити її правдивість. Існують тисячі книжок, буклетів, журналів та відео, в яких пропонується інформація і поради для жінок та сімей, які чекають на дитину. Якість цієї інформації і порад варіює досить широко – від виключно корисної до неточної та навіть небезпечної [58]. Не менш важливий вплив мають жінки, які вважають своїм обов'язком розповісти про власний досвід і дати поради щодо пологів. Як правило, усі ці розповіді мають негативний або драматичний відтінок. Багато страхів вагітної пов'язані саме з цими «драматичними» розповідями та суперечливими міфами про пологи [57]. Результати зарубіжних дослідників мають деякі розбіжності щодо задоволеності жінок допологовою допомогою, та це стосується насамперед недоліків у наданні інформації [65, 69]. Однак саме дефіцит інформації, її уривчастість, малодоступність завдяки незрозумілій термінології, а також натуралістичність представлення пологів та їх ускладнень, навпаки, можуть спричинювати зростання тривоги [18, 57].

Безсумнівно, не тільки тривога за перебіг вагітності, а й стан майбутньої дитини турбує жінку. Зі збільшенням терміну гестації вагітні відчувають тривогу з приводу майбутніх пологів. Очікування болю у процесі пологів, невпевненість у собі, у своїх силах, переживання різних страхів, розвиток тривожно-фобічних розладів, які можуть спричинювати виникнення ускладнень фізіологічного перебігу вагітності. Саме тому формування позитивних емоцій у вагітної, почуття задоволеності сприяють підвищенню стійкості організму до впливу різних стресогенних факторів, у тому числі і больового [7]. Досить часто вагітні перебувають у стані хронічного стресу саме через страхи та хвилювання щодо майбутніх пологів [41].

На виникнення болю під час пологів і патогенетичні механізми його дії на організм матері та плода впливає дуже багато факторів. Це потребує індивідуалізованого підходу до застосу-

вання різних методів знеболювання з урахуванням усіх чинників його формування [51, 52]. Реакція жінки на больові відчуття може змінюватися залежно від навколишнього оточення і допомоги, яку вона отримує від медичного персоналу або партнера, а також від застосування різних методів знеболювання [58]. Знеболюванню пологів сьогодні приділяється велика увага, що обумовлено прагненням позбавити роділлю від негативних емоцій, пов'язаних не тільки з больовими відчуттями, а навіть з очікуванням болю під час пологів [24]. Однак якщо в ситуаціях ускладненого перебігу пологів або наявності супутньої патології для проведення медикаментозного знеболювання є прямі показання, то знеболювання нормальних пологів залишається у призам дискусії. Повсякденна акушерська практика сповнена протиріч. Навіть в економічно розвинених країнах, де доступні будь-які методи знеболювання, одні роділлі категорично відмовляються від їхнього використання, а другі, навпаки, вимагають повністю виключити пологовий біль [40].

Історія розвитку знеболювання пологів повна драматизму та протиріч. Хвили ентузіазму змінювалися гірким розчаруванням. XIX століття стало початком ери застосування ефірного і хлороформного наркозу в різних сферах медицини, у тому числі і в акушерстві [53]. На сьогодні найефективнішим методом знеболювання пологової діяльності серед різноманітних медикаментозних методів вважають регіонарну аналгезію, позаяк вона дозволяє варіювати ступінь знеболювання, може тривати до кінця пологів і має мінімальний вплив на стан плода та жінки [50].

Саме епідуральна аналгезія є ефективною формою полегшення болю під час пологів і нині є золотим стандартом знеболювання пологів [1, 50, 58, 60]. Хоча не слід забувати, що це інвазивна маніпуляція з побічними ефектами і, рідше, серйозними ускладненнями [73], серед яких слід зазначити уповільнення прогресу пологової діяльності, що збільшує частоту призначення окситоцину, подовження другого періоду пологів та застосування інструментальних методів розродження, а також зростання частоти гіпотензії [1, 28, 40, 54, 58, 60, 71]. Тому А.П. Зильбер та Е.М. Шифман (1997) вважають, що епідуральна аналгезія втілює в одній особі й янгола, й диявола. Як янгол, вона дозволяє отримати тривале та високоефективне знеболювання з моменту початку переймів до народження дитини. Як диявол, вона може дати тяжкі ускладнення, якщо не проводити ретельний моніторинг та спеціальні профілактичні дії. Епідуральна анестезія відносно не дає відчуття болю, але вона також не дає можливості породіллі активно брати участь у процесі народження. Не слід забувати, що введення знеболювальних та гормонів (окситоцин) під час пологів порушує природну гормональну рівновагу, яка забезпечує природний хід пологів. Звичайно, біль може уповільнити перебіг пологів, але коли медикаменти не використовуються, організм сам може природно та ефективно боротися з ним.

Дослідження продемонстрували, що чим довше та складніше пологи, тим вищий рівень ендорфінів у крові жінки [37, 61, 72]. Нейрогормони виконують такі самі функції, як морфін. Ці «ендогенні наркотики» діють як природні анестетики, вони пригнічують не тільки біль, але і почуття занепокоєння та викликають загальний стан задоволення [37]. На сьогодні встановлено, що знеболювання впливає на рівень ендорфіну, а саме – знижує його [59, 61, 64]. Нейрогормони також відіграють важливу роль як під час самих пологів, послаблюючи біль, так і відразу після них. Якщо рівень ендорфінів підвищений у крові матері та дитини відразу після пологів, можна бачити, як ендорфінна система впливає на створення взаємозалежності між матір'ю та її дитиною, тобто, як йде процес виникнення прихильності [37].

Безсумнівно, що застосування епідуральної анестезії має різний сенс для лікарів: це може бути «лікування», «гуманність», «контроль ситуації». Турбота лікарів проявляється насамперед через наголошення гуманності знеболювання.

Однак це є лише додатковим мотивом застосування анестезії, що мінімізує необхідність емоційної роботи лікаря за допомогою медикаментозного контролю над переживаннями роділлі. Більш важливі завдання, які стоять перед медиком, – запобігання виникненню патологій під час пологів (не обов'язково пов'язаних з болем) та підтримка контролю над поведінкою роділлі [29]. Розуміння того, що жінка, яка народжує, вимагає психологічної підтримки, але, з іншого боку, у персоналу часто буває мало часу для такої підтримки [58]. Так, присутність батька дитини, який забезпечує емоційну спеціальну підтримку для контролю за болем, не просто заспокоює та емоційно підтримує, така присутність сприяє зниженню дози анальгетиків, зменшенню відсотка жінок, які відчувають паніку та нестерпний біль [33, 57, 58].

Практика доводить, що при партнерських пологах (ПП) можна обійтися взагалі без епідуральної анестезії [35]. Адже психологічний стан жінки під час пологів залежить саме від налаштування на пологи, психологічної підготовленості до них та обстановки, в якій вони проходять [32]. Такі особливості психологічного стану під час пологів мають велике значення, оскільки регулюються нервовою та ендокринною системами, а психологічний компонент відіграє тут важливу роль. Крім того, необхідно враховувати, що стан жінки у пологах належить до безумовних форм поведінки, яка визначена генетично і регульована несвідомою сферою психіки [57]. М. Оден переконаний, що пологи – процес, яким керує інстинкт. Якщо для жінки, яка народжує, створити умови, коли контроль її свідомості буде зведений до мінімуму, вона з легкістю увійде в той інстинктивний стан, що дозволить їй народити самостійно [32]. Підкоряючись інстинктам, жінка робить це найраціональнішим чином, за рахунок чого народжує швидше й легше. Тому найуспішніше пологи відбуваються в тих випадках, коли вони зазнають найменшого втручання [57]. Задоволення від процесу пологів не завжди обов'язково досягається шляхом повної відсутності больових відчуттів. Багато жінок хочуть відчувати біль під час пологів, проте він не повинен бути надмірним. Для жінок, які хочуть мінімізувати кількість лікарських засобів у процесі пологів або які мають медичні обмеження для використання того чи іншого медикаментозного методу знеболювання, методом вибору є саме немедикаментозні способи знеболювання [58].

Дуже складно проігнорувати той факт, що пологовий біль, крім душевних страждань для матері, викликає значний стрес для неї та для плода, однак цей біль сам по собі навряд чи призведе до смертельних ускладнень. А інвазивні, досить агресивні методи знеболювання – можуть призвести [43]. Існує парадоксальне твердження про те, що зі збільшенням ефективності засобів і методів, які посідають певну нішу в клінічній практиці, зростає потенціальна небезпека, пов'язана з їхнім застосуванням. Це певною мірою стосується медикаментозного знеболювання пологів і стимулює пошук ефективних немедикаментозних знеболювальних методів [1].

Ще одне з питань, яке має широку дискусію, починаючи з 60-х років XX століття, є пологи у воді, але пологи у воді. М. Оден, якого вважають засновником пологів у воді, рекомендує занурення породіллі в басейн у період розкриття як альтернативу медикаментозного втручання з метою активізації розкриття шийки матки [16]. Така практика знайшла своє відображення у теперішній час – гідротерапія, яку проводять обов'язково під наглядом медперсоналу. Це може бути прийом душі або занурення у воду за температури 36–37 °C в активній фазі першого періоду пологів. Тривалість перебування у ванній чи душі залежить від бажання жінки, але необхідно постійно підтримувати температуру води у заданих межах і проводити термометрію у роділлі [26]. Занурення діє як постійний масаж усього тіла, стимулює рецептори, а вода ніби «обманює» механізм сприйняття болю [40]. Доведено, що у

здорових жінок з низьким ризиком ускладнень занурення в воду у перший період пологів сприяє зниженню використання регіонарної аналгезії [66]. Зі свого боку позитивний ефект, як свідчать роботи зарубіжних авторів, реалізується через нейроендокринні реакції, які змінюють психофізіологічні процеси [62, 70, 74]. Що ж стосується безпосередньо розродження у воду, то, мабуть, жодні аргументи не здатні обґрунтувати ускладнення як з боку матері, так і плода.

Важливим фактом щодо недоцільності водних пологів слід вважати технічні складності та втрату дорогоцінного часу навіть за рахунок виїмання роділлі з води. Якщо ускладнення виникли в домашніх умовах, то таку допомогу взагалі неможливо здійснити [40]. Хоча пологи, з одного боку, є природним, нормальним процесом, однак навіть у цілком здоровій жінки з фізіологічною вагітністю можуть виникнути ускладнення та нестандартні ситуації під час пологів, які звісно вимагають медичного втручання [16].

Збільшення кількості прихильників альтернативного руху за домашні пологи, особливо за кордоном, обумовлено саме збільшенням акушерської агресії. Пологи – це психо-соціобіологічний процес, в якому психологічний компонент відіграє визначну роль, яка, на жаль, ще недооцінена фахівцями. Можливо тому у пологових будинках більшості цивілізованих країн зазвичай має місце формальне, знеособлене ставлення до жінок, які народжують. Не виключено, що сучасний рух на захист домашніх пологів стане спонукальним мотивом до зміни ситуації в пологових будинках у бік гуманізації, гармонізації, індивідуального підходу та психологічної підготовки персоналу. Слід пам'ятати, що добре налагоджена система допомоги – у пологових будинках, послугами яких користується переважна більшість жінок, які народжують, а з урахуванням високої частоти ускладнень під час пологів саме у пологових будинках виявляється висококваліфікована допомога [9]. Саме тому створення психологічного та фізичного комфорту під час пологів повинні стати заходами профілактики ускладнень у матері та її дитини.

На сучасному етапі організації акушерської допомоги в Україні оптимальним є проведення нормальних пологів в умовах акушерського стаціонару із забезпеченням права роділлі на залучення близьких до підтримки її під час пологів. Принципи ведення нормальних пологів, які регламентовані чинним наказом МОЗ України, включають:

- визначення плану ведення пологів та обов'язкове поінформоване узгодження його з жінкою/сім'єю;
- заохочення емоційної підтримки роділлі під час пологів (організація ПП);
- моніторинг стану матері, плода та прогресування пологів;
- використання партограми для прийняття рішення щодо перебігу пологів, а також необхідності та об'єму втручання;
- широке використання немедикаментозних засобів для знеболювання пологів;
- заохочення жінки до вільного пересування під час пологів та забезпечення можливості вільного вибору положення для народження дитини;
- оцінка стану дитини при народженні, забезпечення контакту «шкіра-до-шкіри» між матір'ю та новонародженим, прикладання до грудей матері за появи пошукового і смктального рефлексу;
- профілактика післяпологової кровотечі, що зумовлена атонією матки, шляхом використання методики активного ведення третього періоду пологів.

Важливим моментом ведення нормальних пологів є умови їхнього забезпечення:

- індивідуальна пологова кімната, яка має бути максимально наближена до домашніх умов;
- персональна психологічна підтримка роділлі чоловіком чи обраним нею партнером, які мають бути підготовленими до участі у пологах;

- досягнення взаємного порозуміння, психологічна підтримка роділлі медичним персоналом;
- пояснення необхідності проведення кожної процедури та маніпуляції, одержання дозволу жінки на їх проведення;
- підтримання доброзичливої атмосфери при розродженні;
- поважне відношення до бажань жінки, забезпечення конфіденційності;
- підтримування чистоти роділлі та її оточення (заохочення самостійно прийняти ванну чи душ під час пологів, перед кожним внутрішнім акушерським дослідженням зовнішні статеві органи та промежину роділлі обмивають чистою теплою водою);
- забезпечують рухливість роділлі (жінку заохочують до активної поведінки під час пологів і допомагають вибрати положення для пологів);
- підтримують споживання жінкою їжі та рідини за її бажанням [26].

Допомога роділлі подолати біль під час пологів є завданням медичних працівників та присутнього партнера. Знеболювання пологів за погодженням жінки сприяє зменшенню больового відчуття і може бути досягнуто застосуванням простих немедикаментозних методів знеболювання:

- максимальна психологічна підтримка та заспокоєння;
- зміна положення тіла;
- локальні натискання на крижову ділянку;
- подвійне стискання стегон: роділлі стоїть на руках і колінах, нахилившись уперед;
- колінне натискання;
- гідротерапія;
- масаж.

Багато століть вагітність і пологи були суто жіночим досвідом, до якого чоловік не мав права доступу. У сучасному суспільстві протягом короткого строку відбувся злам стереотипу, пов'язаного з тим, що вважати жіночим, а що – чоловічим [48]. Що сказати про батьків? У батьків були чітко визначені функції до того, як з'явилися лікарі та соціальне страхування: вони не тільки самі відчувають почуття, пережиті їхніми дружинами, частина з яких дуже болісна, але також захищають матерів від зовнішніх, непередбачуваних перешкод, дозволяючи їм зосередитися на одному – на турботі про дитину незалежно від того, де вона знаходиться: в її тілі або в її руках [12].

В останнє десятиліття змінилась і думка лікарів щодо ПП, раніше було скептичне та насторожене ставлення [14, 49]. У минулому і ситуація, коли лікарі не схвалювали присутність чужої людини, яка може перешкодити виконанню необхідних заходів [44]. У більшості випадків це обумовлено відсутністю елементарної підготовки. Партнер повинен не просто бути присутнім у пологовій залі, а брати безпосередню участь в них. Тому необхідність у підготовці сімейної пари не викликає сумніву [33]. На жаль, залишається низьким відсоток жінок та їхніх партнерів, які відвідують «Школи підготовки сім'ї до пологів» [45].

ПП є серйозним резервом у зниженні частоти акушерської та перинатальної патології [10], що доведено численними дослідженнями [3, 4, 14, 22, 35, 36, 38, 44, 55, 75]. Подружні пари, зокрема батьки, які налагоджують психологічний контакт з дитиною ще до народження, позитивніше сприймають придбання нових соціальних ролей [34]. Упевненість таких жінок в ефективній підтримці чоловіка у пологах сприяє зниженню тривожності та збільшує відсоток їхнього фізіологічного завершення [2]. Психологічна оцінка готовності подружніх пар до ПП є необхідним компонентом впровадження родинно орієнтованих технологій при розродженні жінок з різними чинниками ризику [11]. Повноцінна психологічна підтримка партнера достовірно знижує частоту використання медикаментозного знеболювання, частоту кесарева

розтину (КР) і оперативних вагінальних пологів, збільшує ймовірність спонтанних вагінальних пологів, збільшує задоволеність жінки та її сім'ї [3, 42, 54, 55].

На думку подружжя, пологи вдвох дають можливість уникнути предметного поводження з породілцею з боку медичного персоналу [63]. Психологічний спокій, що в такий час із тобою поруч близька людина, якщо це чоловік – твій коханий. Пологи вважаються природним продовженням стосунків чоловіка і жінки [57]. Пари, у яких були сімейні пологи, достовірно частіше, ніж пари, що народжували традиційно, відзначають поліпшення сексуальних і міжособистісних взаємин [3, 55, 75]. Однак сімейні стосунки покращуються лише в тому випадку, якщо чоловік йде на пологи з позитивним моральним настроєм і психологічно підготовленим. В іншому випадку пологи діють на подружні стосунки, виявляючи та загострюючи приховані конфлікти, а також погіршуючи сімейні відносини [41].

У своїй доповіді Ю.П. Вдовиченко на міжнародному конгресі з перинатальної медицини (2012) зазначив, що близько у 20% породіль не слід проводити розродження в присутності чоловіка, оскільки вони зазнали психологічний негативізм через невідповідність до такої форми пологів. Негативним моментом для всіх чоловіків, що беруть участь у пологах, було відчуття безпорадності. Більшість з них зазнали також страх за здоров'я дружини та дитини (76%), гидливість (38%) та розчарування через вигляд дитини. Тому дуже важливе значення у психологічній підготовці до пологів має підготовка сімейної пари, що сприяє формуванню адекватної програми поведінки під час пологів [3]. Однак слід виділити і ті пари, в яких чоловік не буде брати участі у пологах взагалі.

Метою «Школи підготовки сім'ї до пологів», яка здійснюється при жіночій консультації, є підготовка сімейної пари до відповідального батьківства, народження здорової дитини та збереження здоров'я матері шляхом консультативної адаптації до вагітності, підготовки до пологів і перебігу післяпологового періоду. Організація допологового навчання є одним з принципів, який підтверджений безпечністю та ефективністю [30]. Допологова допомога є одним з ключових моментів охорони здоров'я, яка направлена на профілактику та використовується у всьому світі [65].

Усвідомлене батьківство – це, перш за все, прийняття майбутніми батьками відповідальності за фізичне та психічне здоров'я дитини саме під час вагітності і пологів, а також усього періоду дитинства, починаючи з періоду новонародженості. Воно включає в себе наступні характеристики:

- саморозвиток, отримання необхідних знань, умінь, установок, емоцій;
- активна життєва позиція;
- дбайливе ставлення до себе та своєї сім'ї;

- прагнення до щасливої і здорової вагітності;
- відвідування курсів з підготовки до пологів;
- ставлення до пологів як до природного процесу;
- усвідомлений підхід до фізичного догляду за дитиною;
- формування сприятливого і гармонійного оточення для виношування та народження дитини [68].

Незважаючи на розуміння як пацієнтами, так і медичним персоналом необхідності цілісного підходу у вирішенні репродуктивних проблем, збільшення запиту на надання психологічної допомоги, існують певні труднощі лікарсько-психологічної взаємодії. Це пов'язано з недостатньою інформованістю лікарів про психологічні особливості репродуктивної сфери, її психосоматичної природи, про форми і можливості психологічної та психотерапевтичної допомоги [8]. Важко не погодитись, що здоров'я матері та дитини є найважливішим індикатором соціально-економічної ситуації у країні, а його охорона – пріоритетне завдання суспільства і держави [13]. А оскільки в акушерсько-гінекологічній практиці кінцевим критерієм ефективності застосованих технологій є рівень репродуктивних втрат, саме організаційно-методичні та медичні технології повинні включати в себе оцінювання клінічної ефективності, впливати на підвищення якості життя і репродуктивне здоров'я жінок [20]. Не слід забувати і про наявність індивідуальних відмінностей у психологічних характеристиках жінок залежно від їх стану здоров'я під час вагітності, від наявності або відсутності патології, ступеня тяжкості в разі їх виявлення, а також від вікових та соціально-демографічних характеристик, таких, зокрема, як орієнтація на кар'єру, професійне зростання [5].

Отже, одним з важливих моментів у роботі з вагітними є комплексний підхід в оцінюванні її стану. Важливого значення набуває володіння допоміжними діагностичними методами, які не потребують клінічної кваліфікації лікарів на рівні лікарів спеціалізованої ланки [46]. Психодіагностичне обстеження вагітних з оцінкою рівня психоемоційного напруження набуває свого значення тому, що встановлено безпосередній вплив пренатального стресу як на перебіг гестації, так і на стан плода [47].

Тому раціональна, своєчасна та якісна психопрофілактична робота дозволяє сформуванню свідомого ставлення до пологів, овоїти спеціальні прийоми підготовки, що сприятиме активній участі, психологічній готовності та економічному витрачання сил у процесі пологів, зниженню числа ускладнень під час пологів у жінок [6]. Адекватне відношення до свого фізіологічного стану, низький рівень тривожності, нормальна активність тощо відповідають адаптивному стилю переживання вагітності, тобто позитивному сприйняттю себе та дитини, що виступає чинником гармонійного самопочуття протягом вагітності та сприяє народженню здорової дитини [39].

Сведения об авторах

Сюсюка Владимир Григорьевич – Кафедра акушерства и гинекологии Запорожского государственного университета, 69035, г. Запорожье, проспект Маяковского, 26. E-mail: svg.zp@i.ua

Волошина Ирина Николаевна – Кафедра семейной медицины, терапии, кардиологии и неврологии ФПО Запорожского государственного медицинского университета, 69035, г. Запорожье, проспект Маяковского, 26

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Акушерство та гінекологія : у 4 т. : нац. підручник / за ред. акад. НАМН України, проф. В.М. Запорожана. Т. 1: Акушерство. В.М. Запорожан та ін. Київ : ВСВ «Медицина», 2013. 1032 с.
2. Бабич Т.Ю. (2008). Беременность и роды у женщин с различными типами тревожности. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 442-444.
3. Бабич Т.Ю. (2008). Отдаленные

результаты родов у женщин, рожавших семейно и традиционно. Медико-социальные проблемы сім'ї. 13(4): 10-16.

4. Бабич Т.Ю. (2009). Семейные пологи: профилактика та зниження акушерських і перинатальних ускладнень. Медико-социальные проблемы сім'ї. 14(3): 4-18.

5. Батуева А.Г. (2011). Взаимосвязь личностных характеристик беременных женщин и их возрастные и социально-де-

мографические характеристики. Перинатальная психология и психология репродуктивной сферы. 4: 18-28.

6. Бейбутова А.М., Чубанова Г.Р. (2015). Профилактическая работа с беременными в городских женских консультациях. XXI век: итоги прошлого и проблемы настоящего. 2(6): 75-78.

7. Беременность, роды и послеродовой период: физиология, психопатология, пси-

хотерапия и психопрофилактическая подготовка / Э.П. Станько и др. Гродно : Гродно. гос. мед. ун-т, 2005. 194 с.

8. Блох М.Е., Добряков И.В. (2013). Психологическая помощь в комплексном подходе к решению проблем репродуктивного здоровья. Журн. акушерства и женских болезней. 62(3): 16-19.

9. Брежман Г.И. (2012). Домашние роды как способ защиты женщины себя и своего

- ребенка. Журн. акушерства и женских болезней. 51(5): 115-121.
10. Вдовиченко С.Ю. (2013). Актуальные аспекты партнерских родов в условиях типичного городского родильного дома. *Здоровье женщины*. 1: 83-84.
11. Вдовиченко С.Ю. (2015). Роль психологичної оцінки подружніх пар при проведенні партнерських пологів. *Здоровье женщины*: 2: 87-89.
12. Винникотт Д.В. (2011). Маленькие дети и их матери. – М.: Независимая фирма «Класс». – 80 с.
13. Войт Л.Н., Дроздова Е.А. (2008). Организация и анализ деятельности женской консультации и родильного дома. – Благовещенск, 2008. – 32 с.
14. Деларю А.В. (2007). Партнерские роды как медико-социальный феномен: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.52. – Волгоград. – 143 с.
15. Дик-Рид Г. (2005). Роды без страха. – М.: Столица-Принт. – 79 с.
16. Добряков И.В. (2009). Перинатальная психология. – СПб.: Питер. – 234 с.
17. Добряков И.В., Лазарева И.П. (1998). *Здоровые роды – счастливый малыш*. – СПб.: ИК «Комплект». – 268 с.
18. Добряков И.В., Маляровская М.М. (2008). Как родить счастливого ребенка? – 3-е изд. – СПб.: Речь. – 160 с.
19. Дубоссарская Ю.А., Дубоссарская З.М., Захарченко Л.Г., Боровкова Л.Г. (2014). Проблемы репродуктивного здоровья с позиции перинатальной психологии. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 1-2: 129-133.
20. Дудя И.В. (2001). Актуальные вопросы репродуктивного здоровья женщин: Матер. Респ. науч.-практ. конф. акуш.-гин. и неонат. – Минск. – 21 с.
21. Жабченко И.А. (2001). Деякі аспекти забезпечення неускладненого перебігу вагітності в сучасних умовах. *Укр. мед. часопис*. 4(24): 35-37.
22. Жукова И.Ф. (2009). Принципы организации партнерских родов и особенности взаимодействия персонала и супружеской пары. *Вестн. ин-та семьи*. 3: 21-25.
23. Журавлева А.Л., Сергиенко Е.А. (ред.) (2011). Стресс, выгорание, совладание в современном контексте. – М.: Изд-во «Институт психологии РАН». – 512 с.
24. Качалина Т.С., Третьякова Е.В., Стельникова О.М. (2008). Психологическая и физическая подготовка беременных к родам. – Н. Новгород. – 100 с.
25. Кизименко А.Н. (2015). Анализ данных кардиоритмограммы и выраженности болевого синдрома в оценке эффективности эпидуральной анестезии в акушерстве. *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации*: Материалы 70-й науч. сессии сотрудников ун-та УО «Витебский гос. мед. ун-т». – Витебск: УО ВГМУ. – С. 132–133.
26. Клинічний протокол з акушерської допомоги «Нормальні пологи»: Наказ Міністерства МОЗ України № 624 від 03.11.2008.
27. Коломійцева А.Г., Діденко Л.В., Жабченко И.А. (2003). Диагностика, профилактика та лікування акушерських ускладнень у соматично здорових вагітних: Метод. рекомендації. – Київ. – 12 с.
28. МакМорланда Г.Х., Маркс Г.Ф. (1998). *Руководство по акушерской анальгезии и анестезии*. – М: Медицина. – 208 с.
29. Мельникова О.О. (2014). Медицинская помощь во время родов: забота и обезболивающие технологии. *Журн. исследованной социальной политики*. 3: 337-352.
30. Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги: Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011.
31. Михайлов Б.В. (2009). Украинская школа психотерапии: история, становление, перспективы развития. *Международ. мед. журн.* 1: 7-11.
32. Мурашко О.А. (2004). Рождение и роды с точки зрения перинатальной психологии. *Репродуктивное здоровье женщины*. 3: 21-24.
33. Мурашко О.А., Лебелева М. (2005). Роды с партнером: необходимость или мода? *Репродуктивное здоровье женщины*. 2: 39-42.
34. Муханова И.Ф., Игнатова С.В., Лунев В.Е. (2009). Психология беременной женщины. – Макеевка: Полипресс. – 434 с.
35. Нарытник Т.Т., Осадчук С.В., Бондаренко Н.П., Венцковский К.О., Белая В.В., Маланчук О.Б. (2012). Значимость проведения партнерских родов для профилактики осложнений в послеродовом периоде и осторожного ведения самих родов. *Жіночий лікар*. 6: 39-41.
36. Нарытник Т.Т., Осадчук С.В., Слободяник О.Я., Белая В.В. (2014). «Партнерские роды» как фактор профилактики осложнений в родах. *Проблемы современной психологии*. 24: 533-540.
37. Оден М. 1998. *Возрожденные роды*. – Днепропетровск: Клуб Родительской Культуры «Дельта». – 152 с.
38. Остафійчук С.О., Генік Н.І., Дрогомирецька Н.В. (2014). Партнерські пологи як профілактика акушерських та перинатальних ускладнень. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 1: 150-152.
39. Потапов В.О., Чугунов В.В., Сюсюка В.Г., Губа Н.О., Котлова Ю.В. (2017). Дослідження психологічного стану вагітних з урахуванням психосоматичного компоненту. – Дніпро; Запоріжжя: ТОВ «Карат». – 126 с.
40. Радзинский В.Е. (2012). *Акушерская агрессия*. – М.: Издательство журнала Status Praesens. – 672 с.
41. Райгородский Д.Я. (ред.) (2013). Психология и психоанализ беременности. – Самара: Бахрах-М. – 784 с.
42. Сечук А.Я. (ред.) (2009). *Безпечно материнство (фізіологічна вагітність): керівництво для лікарів*. – Ніжин: ТОВ Гідромакс. – 172 с.
43. Сулов В.В., Хижняк А.А., Тарабрин О.А., Фесенко У.А., Фесенко В.С. (2011). Эпидуральная анестезия и анальгезия: руководство для врачей. – Харьков: «СИМ». – 256 с.
44. Сухобокова Л.С. (2009). Многокомпонентная система индивидуальной подготовки супружеской пары к беременности и родам. *Аспирант. вестн. Поволжья*. 7-8: 133-136.
45. Сюсюка В.Г., Пейчева Е.В., Комарова Е.В., Аверченко Е.Г. Семейные роды: оценка роли женской консультации в подготовке партнеров к участию в родоразрешении // *Здоровье женщины*. – 2015. – № 2. – С. 15–18.
46. Сюсюка В.Г. (2018). Особливості психоемоційного стану плода. *Пренатальний стрес та його наслідки* // *3 турботою про Жінку*. 7(91): 22-24.
47. Сюсюка В.Г. (2018). Психоемоційний стан жінок під час фізіологічного та патологічного перебігу вагітності // *3 турботою про Жінку*. 6(90): 22-26.
48. Тимків І.С. (2014). Психологічні проблеми вагітності та перинатального періоду // *Буквин. мед. вісн.* 18(1): 182-185.
49. Ткаченко Л.В., Деларю А.В. (2006). Отношение акушеров-гинекологов к практике партнерских (семейных) родов (по данным социологического исследования). *ПОАГ*. 4: 29-31.
50. Ткаченко Р.А. (2016). Обезболивание родов: история и современность // *Мед. аспекты здоровья женщины*. 3: 19-28.
51. Ткаченко Р.О. (2009). Вибір раціональної анальгезії пологів: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.30. – Київ. – 388 с.
52. Ткаченко Р.О. (2011). Пологовий біль та його вплив на організм родилі, перебіг пологів і стан плода // *Мед. аспекти здоров'я жінки*. 7: 41-44.
53. Ткаченко Р.О., Сулов В.В. (2011). Історія знеболювання пологів // *Мед. аспекти здоров'я жінки*. 1: 65-67.
54. Хофмейер Д.Ю., Нейлсон Д.П., Алфирович З. и др. *Кокрановское руководство: Беременность и роды* (2010). – М.: Логосфера. – 440 с.
55. Чайка В. К. (ред.) (2011). *Основы репродуктивной медицины: практ. руководство*. – 2-е изд, испр. и доп. – Донецк: ЧП «Лавис». – 896 с.
56. Чайка В.К. Бабич Т.Ю. (2006). *Рожаем вместе. Семейные роды: «за и против»*. – Донецк: ЧП «Лавис». – 208 с.
57. Шерстюк О.М., Марценюк В.А., Мотилін В.В. (2009). Тато-школа: як створити та забезпечити стале функціонування. – Вінниця: ФОП Данилюк В.Г. – 124 с.
58. Энкин М., Кейрс М., Нейлсон Д., Краузер К., Дьюли П., Ходнет Э., Хофмейер Д. (2003). *Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка*. – СПб.: Изд-во «Петрополис». – 480 с.
59. Abboud T.K., Sarkis F., Hung T.T., Khoo S.S., Varakian L., Henriksen E., Noueihed R., Goebelsmann U. (1983). Effects of epidural anesthesia during labor on maternal plasma beta-endorphin levels. *Anesthesiology*. 59(1): 1-5.
60. Anim-Somuah M., Smyth R.M.D., Cyna A.M., Cuthbert A. (2018). Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* (5). doi:10.1002/14651858.CD000331.pub4
61. Bacigalupo G., Riese S., Rosendahl H., Saling E. (1990). Quantitative relationships between pain intensities during labor and beta-endorphin and cortisol concentrations in plasma. Decline of the hormone concentrations in the early postpartum period. *J. Perinat. Med.* 18(4): 289-296.
62. Benfield R.D. (2002). Hydrotherapy in labour. *J. Nurs. Scholarsh.* 34(4): 347-352.
63. Betts K.S., Williams G.M., Najman J.M., Alati R. (2014). Maternal depressive, anxious, and stress symptoms during pregnancy predict internalizing problems in adolescence. *Depress Anxiety*. 31(1): 9-18.
64. Browning A.J., Butt W.R., Lynch S.S., Shakespear R.A., Crawford J.S. (1983). Maternal and cord plasma concentrations of beta-lipotrophin, beta-endorphin and gamma-lipotrophin at delivery; effect of analgesia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 90(12): 1152-1156.
65. Catling C.J., Medley N., Foureur M., Ryan C., Leap N., Teate A., Homer C.S. (2015). Group versus conventional antenatal care for women. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007622.pub3>
66. Cluett E.R., Burns E., Cuthbert A. (2018). Immersion in water during labour and birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (5). doi:10.1002/14651858.CD000111.pub4
67. Dick-Read G. (2005). *Childbirth without Fear: The Principles and Practice of Natural Childbirth*. - London : Pinter & Martin Ltd. – 352 p.
68. Goodyer I.M., Park R.J., Netherton C.M., Herbert J. (2001). Possible role of cortisol and dehydroepiandrosterone in human development and psychopathology. *Br. J. Psychiatry*. 179: 243-249.
69. Hildingsson I., Haines H., Cross M., Pallant J.F., Rubertsson C. (2013). Women's satisfaction with antenatal care: comparing women in Sweden and Australia / I. Hildingsson et al. *Women and Birth*. 26(1): e9-e14.
70. Im S.H., Han E.Y. (2013). Improvement in anxiety and pain after whole body whirlpool hydrotherapy among patients with myofascial pain syndrome. *Ann. Rehabil. Med.* 37(4): 534-540.
71. Jones L., Othman M., Dowswell T., Alfirevic Z., Gates S., Newburn M., Neilson J.P. (2012). Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3). doi:10.1002/14651858.CD009234.pub2
72. Räsänen I., Paatero H., Salminen K., Laatikainen T. (1984). Pain and plasma beta-endorphin level during labor. *Obstet. Gynecol.* 64(6): 783-786.
73. Sng B.L., Leong W.L., Zeng Y., Siddiqui F.J., Assam P.N., Lim Y., Chan E.S., Sia A.T. (2014). Early versus late initiation of epidural analgesia for labour. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007238.pub2>
74. Teschendorf M.E., Evans C.P. (2000). Hydrotherapy during labor. An example of developing a practice policy. *MCN Am. J. Matern. Child. Nurs.* 25(4): 198-203.
75. Wdowiak A., Lewicka G., Bajk M., et al. (2010). Oczekiwania małżonków odnośnie porodu rodzinnego / A. Wdowiak et al. *Medycyna ogólna*. 16(3): 323-330.

Статья поступила в редакцию 11.06.2019

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(одна або декілька правильних відповідей)

1. Які переваги має навчання у «Школі підготовки сім'ї до пологів»?

- Не має негативних наслідків
- Сприяє значному зниженню застосування знеболювальних препаратів під час пологів
- Надає можливість відпрацювати навички немедикаментозних методів знеболювання
- Сприяє підвищенню настрою та викликає позитивні емоції у жінки та членів родини після пологів
- Усі відповіді вірні
- Усі відповіді невірні.

2. Чого слід уникати під час проведення занять у «Школі підготовки сім'ї до пологів»?

- Роз'яснень щодо психологічних змін під час вагітності
- Натуралістичності представлень про пологи та їхню ускладненість
- Розповідей про роль батька/партнера
- Розповідей про статеве життя під час вагітності
- Про доцільність партнерських пологів
- Розповідей про тривожні симптоми під час вагітності
- Про догляд за новонародженим та гігієну післяпологового періоду.

3. Що не передбачено веденням щоденника самопочуття вагітної?

- Раннє виявлення проблем та заохочення до своєчасного звернення у медичні заклади у випадку виникнення ускладнень
- Сприяння підвищенню участі жінки, її сім'ї та спільноти у догляді за своїм здоров'ям
- Сприяння покращенню спостереження за жінками під час вагітності
- Інформації про стан здоров'я на сьогодні та відомості про дану вагітність
- Інформації та записів лікаря про перебіг вагітності
- Інформації про тривожні ознаки.

4. Нормальні пологи – це:

- Одноплідні пологи у терміні вагітності 37–42 тиж у потиличному передлежанні плода без ускладнень
- Одноплідні пологи у терміні вагітності 37–42 тиж у потиличному передлежанні плода з наявністю передчасного розриву плодових оболонок
- Одноплідні пологи у терміні вагітності 37–42 тиж у потиличному передлежанні плода з наступною індукцією пологів після проведення амніотомії
- Одноплідні пологи у терміні вагітності 37–42 тиж у потиличному передлежанні плода у вагітних високої групи ризику, перебіг яких відбувався без ускладнень
- Одноплідні пологи у терміні вагітності 37–42 тиж у потиличному передлежанні плода з розривом промежини II ступеня.

5. Що не входить до принципів ведення нормальних пологів?

- Визначення плану ведення пологів та обов'язкове поінформоване узгодження його з жінкою/сім'єю
- Заохочення до емоційної підтримки роділлі під час пологів
- Широке використання немедикаментозних засобів для знеболювання пологів

- Залучення близьких до підтримки роділлі у пологах
- Незаохочування жінки до вільного пересування під час пологів
- Забезпечення можливості вільного вибору положення для народження дитини.

6. Які умови забезпечення нормальних пологів?

- Персональна психологічна підтримка роділлі чоловіком чи обраним нею партнером, які мають бути підготовленими до участі в пологах
- Досягнення взаємного порозуміння, психологічна підтримка роділлі медичним персоналом
- Індивідуальна або загальна пологова кімната
- Підтримання доброзичливої атмосфери при розродженні
- Пояснення необхідності проведення кожної процедури і маніпуляції та одержання дозволу жінки на їхнє проведення
- Підтримування чистоти роділлі та її оточення, заохочення самостійно прийняти ванну чи душ під час пологів
- Не заохочувати жінку до активної поведінки під час пологів
- Споживання жінкою їжі і рідини за її бажанням.

7. Який з немедикаментозних методів знеболювання проводять обов'язково під наглядом медперсоналу?

- Максимальна психологічна підтримка та заспокоєння
- Зміна положення тіла
- Локальні натискання на крижову ділянку
- Подвійне стискання стегон
- Колінне натискання
- Гідротерапія
- Масаж.

8. Коли доцільно застосовувати немедикаментозні методи знеболювання?

- У латентній фазі першого періоду пологів
- В активній фазі першого періоду пологів
- У ранній фазі другого періоду пологів
- У пізній фазі другого періоду пологів
- У третій період пологів;

9. Які вимоги ставлять до медикаментозного знеболювання?

- Знеболювальний ефект
- Відсутність негативного впливу на організм матері і плода
- Простота та доступність для усіх родопомічних закладів
- Усі відповіді вірні
- Усі відповіді невірні.

10. Чим може допомогти партнер у пологах?

- Психологічно підтримати роділлю
- Робити знеболювальний масаж та практикувати дихальні техніки
- Заміряти тривалість і періодичність переймів
- Стримувати вільне пересування роділлі у пологах
- Контролювати та обмежувати процедури і маніпуляції
- Допомогти роділлі прийняти стимулюючу або розслаблюючу позу
- Підбадьорити та заспокоїти.

УДК: 616.832-004.2:615.256.3

Особенности использования методов контрацепции у женщин, больных на рассеянный склероз

В.И. Пирогова, О.И. Негрич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Использование надежного безопасного метода контрацепции имеет важное значение для женщин с рассеянным склерозом (РС). Необходимо придерживаться правильного и систематического использования надежных методов контрацепции во избежание необходимости прерывания беременности или риска рождения ребенка с пороками развития. В то же время использование контрацепции у женщин с РС имеет определенные особенности, что обуславливает важность изучения проблемы.

Цель исследования: оценка использования средств для предотвращения нежелательной беременности у женщин, больных РС.

Материалы и методы. Проанализирован уровень использования различных контрацептивных методов у женщин, больных РС, и особенности контрацепции у этой категории пациентов.

Результаты. Контрацептивными методами пользуются 35,3% женщин, больных РС. Самым распространенным методом является барьерный (презервативы) – 32,8%. С возрастом частота использования контрацептивов у женщин с РС снижается, и в возрастной группе 39–49 лет подавляющее большинство (85,7%) женщин не использует никаких методов контрацепции.

Выводы. Критически низкий уровень использования средств контрацепции среди женщин, больных РС, повышает риск негативных последствий, в частности, рождения больного ребенка или ухудшения состояния женщины в результате аборта. Информированный выбор противозачаточных средств имеет важное значение в предоставлении качественной комплексной помощи.

Ключевые слова: контрацепция, рассеянный склероз.

Features of contraceptive use among women with multiple sclerosis

V.I. Pyrohova, O.I. Nehrych

The use of a reliable safe method of contraception is important for women with multiple sclerosis. Proper and systematic use of reliable methods of contraception should be followed to avoid the need for abortion or the risk of giving birth to a child with developmental disabilities. At the same time, the use of contraception in women with MS has certain features, which determines the importance of studying the problem.

The objective: to investigate the use of drugs to prevent unwanted pregnancies among women with multiple sclerosis.

Materials and methods. The level of use of various contraceptive methods in women with multiple sclerosis and features of contraception in this category of patients are analyzed.

Results. 35,3% of women with MS use contraceptive methods. The most common method is barrier (condoms) – 32,8%. With age, the frequency of contraceptive use in women with MS decreases and in the age group of 39–49 years, the vast majority of women (85,7%) do not use any methods of contraception.

Conclusions. The critically low level of contraceptive use among women with MS increases the risk of adverse effects, including the birth of a sick child or the deterioration of a woman's condition due to abortion. An informed choice of contraceptives is important in providing quality comprehensive care.

Keywords: contraception, multiple sclerosis.

Особенности использования методов контрацепции у женщин, больных рассеянным склерозом

В.И. Пирогова, О.И. Негрич

Использование надежного безопасного метода контрацепции имеет важное значение для женщин с рассеянным склерозом (РС). Необходимо придерживаться правильного и систематического использования надежных методов контрацепции во избежание необходимости прерывания беременности или риска рождения ребенка с пороками развития. В то же время использование контрацепции у женщин с РС имеет определенные особенности, что обуславливает важность изучения проблемы.

Цель исследования: оценка использования средств для предотвращения нежелательной беременности у женщин, больных РС.

Материалы и методы. Проанализирован уровень использования различных контрацептивных методов у женщин, больных РС, и особенности контрацепции у этой категории пациентов.

Результаты. Контрацептивными методами пользуются 35,3% женщин, больных РС. Самым распространенным методом является барьерный (презервативы) – 32,8%. С возрастом частота использования контрацептивов у женщин с РС снижается, и в возрастной группе 39–49 лет подавляющее большинство (85,7%) женщин не использует никаких методов контрацепции.

Выводы. Критически низкий уровень использования средств контрацепции среди женщин, больных РС, повышает риск негативных последствий, в частности, рождения больного ребенка или ухудшения состояния женщины в результате аборта. Информированный выбор противозачаточных средств имеет важное значение в предоставлении качественной комплексной помощи.

Ключевые слова: контрацепция, рассеянный склероз.

Контрацепція має важливе значення для збереження репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку. Особливу роль надійні методи запобігання вагітності відіграють у пацієнток із хронічними захворюваннями, в тому числі у жінок з розсіяним склерозом (РС).

РС втрачі частіше діагностують у жінок, а пік захворюваності припадає на молодий вік – 20–40 років, коли

існує високий ризик небажаної вагітності [1]. Наукові дані щодо фертильності жінок з РС суперечливі. Більшість інформації вказує на збережену фертильність таких жінок, хоча й існують дослідження щодо зниженого оваріального резерву та частого порушення функції щитоїдної залози, що може мати вплив на частоту вагітностей у хворих на РС [2].

Використання методів контрацепції серед жінок, хворих на розсіяний склероз, та серед жінок групи порівняння

Методи контрацепції	Жінки, хворі на розсіяний склероз	Жінки групи порівняння	p
	Абс. число (%)	Абс. число (%)	
Бар'єрні	76 (32,8)	30 (25)	0,01
Внутрішньоматкові спіралі	4 (1,7)	12 (10)	0,02
Оральні контрацептиви	2 (0,9)	27 (22,5)	0,001
Не використовували	150 (64,7)	48 (40)	0,01

Наявність хронічного неврологічного захворювання, яке у перспективі може призвести до тяжкої інвалідизації, також може впливати на репродуктивні плани таких пацієнок. Частина пацієнок не бажають більше народжувати після встановлення діагнозу РС. Майже третина хворих повідомляють, що проблеми, пов'язані з РС, суттєво впливають на сім'ю, зокрема, симптоми основного захворювання заважають повноцінному догляду за дитиною, крім того, є хвилювання щодо можливого успадкування РС майбутніми поколіннями [3].

Жінки з РС часто застосовують лікування хворобомодифікувальними препаратами, які протипоказані під час вагітності. У цій категорії пацієнтів особливо важливо дотримуватися правильного та систематичного використання надійних методів контрацепції для уникнення необхідності переривання вагітності або ризику народження дитини з вадами розвитку [4]. Водночас використання контрацепції у жінок з РС має певні особливості, що зумовлює важливість вивчення проблеми.

Мета дослідження: оцінювання використання засобів для запобігання небажаній вагітності у жінок, хворих на РС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 232 жінки репродуктивного віку з діагнозом РС, встановленим лікарем-неврологом за критеріями Мак-Дональда (2010), та 120 жінок, які звернулися з метою проходження щорічного профілактичного огляду (група порівняння).

За інформованою згодою жінок проведено анкетування за допомогою власної анкети для визначення методів запобігання небажаній вагітності та інформованості з питань планування сім'ї. Проведення дослідження було затверджено комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Статистичне оброблення отриманих результатів було проведено за допомогою комп'ютерної програми Statistica

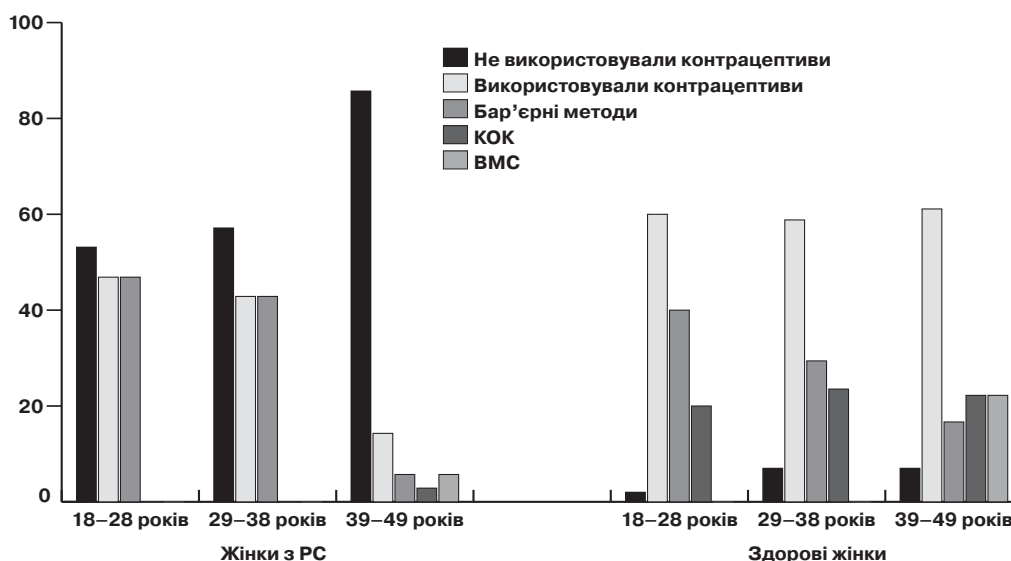
6.0 (StatSoft, Inc.). Для проведення оцінювання вірогідності різниці отриманих результатів в аналізованих групах використовували критерій Стюдента. Відмінності визнавали вірогідними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз анкет засвідчив, що методами запобігання небажаній вагітності (контрацепції) тривало користувалися 35,3% жінок з РС порівняно з 60% жінок групи порівняння ($p=0,01$). Найбільш вираженою різницею цих показників між групами була у жінок старшого віку – 39–49 років: 61,1% у жінок контрольної групи порівняно з 14,3% жінок досліджуваної групи ($p=0,001$).

В обох групах найпоширенішим методом контрацепції був бар'єрний метод (презервативи): ним користувалися 32,8% жінок з РС та 25% жінок групи порівняння. У групі РС достовірно менше використовували комбіновані оральні контрацептиви (КОК) та внутрішньоматкову спіраль (ВМС) – 0,9% та 2,9% відповідно. Тоді як у групі здорових жінок КОК застосовували 22,5% жінок ($p=0,001$), а ВМС – 10% жінок ($p=0,02$).

Узагалі не використовували контрацептивні методи запобігання вагітності більшість жінок з РС – 64,7%, тоді як у групі порівняння таких жінок було 40% ($p=0,01$). Установлено закономірність, що з віком частота використання контрацептивів у жінок з РС знижується, і у віковій групі 39–49 років переважна більшість (85,7%) не використовує жодних методів контрацепції. У той самий час у групі порівняння – навпаки: з віком зменшується кількість жінок, які не використовують методи попередження небажаній вагітності, – 38,9% жінок віком 39–49 років ($p=0,001$).



Частота використання різних методів контрацепції у жінок з РС та у жінок групи порівняння залежно від віку, %

Проаналізовано інформованість жінок з РС про методи запобігання небажаній вагітності та джерела інформації про методи контрацепції. Більшість жінок (68,9%) жодного разу не були консультовані щодо ефективних методів планування сім'ї та важливості їхнього використання. Тільки 8,6% жінок були направлені на консультацію до гінеколога після встановлення діагнозу РС для обговорення необхідності використання надійних методів контрацепції.

Критично низький рівень використання засобів контрацепції серед жінок, хворих на РС, підвищує ризик негативних наслідків, зокрема народження хворої дитини або погіршення стану жінки внаслідок абортів [2, 5]. Планування сім'ї повинно бути невід'ємною частиною будь-якого комплексного плану лікування жінок репродуктивного віку з РС, включаючи регулярне консьультування щодо використання ефективної контрацепції для оптимального часу настання бажаної вагітності та запобігання небажаній вагітності.

Для жінок з РС доступні більшість методів контрацепції. Вибираючи відповідний метод, до факторів, які слід враховувати, належать безпека, доступність, прийнятність та ефективність. Для пацієнток з РС додаткові проблеми можуть включати утруднене ковтання таблеток або необхідність належної координації для розміщення вагінальних кілець, діафрагм, ковпачків [6]. Ефективність методу контрацепції залежить не лише від надійності самого методу, але й від того, наскільки послідовно та правильно застосовується метод. В той час як показники вагітності під час ідеального використання свідчать, наскільки теоретично ефективний метод при стовідсотковому правильному використанні, частота вагітності під час типового застосування демонструє, наскільки ефективним є метод під час звичного використання, включаючи непослідовне та/або неправильне.

Найбільш ефективними оборотними методами контрацепції під час типового використання є ВМС та імплантати, спільно відомі як довготривала відновлювальна (оборотна) контрацепція. Методи не залежать від користувача, забезпечують захист від вагітності на 3–10 років залежно від пристрою, але їх можна видалити в будь-який час, якщо жінка вирішує завагітніти (або з будь-якої іншої причини). Методи, що залежать від користувачів, такі, як КОК та презервативи, є менш ефективними під час типового використання. Консьультуючи жінок щодо контрацептивних варіантів, слід обговорити всі можливі методи, які може використовувати конкретна пацієнтка, їхню ефективність та особливості застосування [3, 6, 7].

Під час консьультування жінок з РС та призначення лікування основну увагу частіше приділяють проблемам під час вагітності. Існує багато досліджень щодо впливу вагітності на перебіг РС, ведення РС під час вагітності, пологів і після пологів та в період грудного вигодовування під час хворобомодифікувальної терапії [2–4]. Безпечний та ефективний вибір протизаплідних засобів для жінок із РС часто залишається поза увагою, хоча насправді ця тема є не менш важливим аспектом збереження репродуктивного здоров'я.

Проведені дослідження даних щодо безпеки використання контрацептивів у жінок із РС вивчали стан здоров'я жінок з РС, які продовжували або ініціювали використання контрацепції після встановлення діагнозу. Потенційні проблеми безпеки включають:

- можливе погіршення симптомів захворювання через підвищення частоти рецидивів або прогресування захворювання при застосуванні гормональних методів;
- підвищення ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ) при застосуванні гормональних методів у пацієнток з РС, які часто мають знижену активність або перебувають у кріслі-візку;

- підвищений ризик остеопорозу при застосуванні ін'єкційних форм чисто прогестинових контрацептивів (депо медроксипрогестерону ацетату).

Слід також ураховувати, що деякі пацієнтки можуть мати труднощі з розміщенням інтравагінальних засобів контрацепції у зв'язку з порушенням координації рук та/або спастичністю у нижніх кінцівках [6].

За даними магнітно-резонансної томографії після 96 тиж спостереження використання КОК або пероральних контрацептивів не погіршує клінічного перебігу РС. Жінкам з РС дозволено використовувати як ВМС із вмістом міді, так і гормономісні ВМС (категорія 1). Прогестинові контрацептиви включають імплантати, депо медроксипрогестерону ацетату (ДМПА) і таблетки, які містять лише прогестини. Для імплантатів та чисто прогестинових оральних контрацептивів немає обмежень щодо використання жінками з РС (категорія 1). Щодо ДМПА, то жінки з РС можуть використовувати цей метод, однак потрібне ретельне спостереження (категорія 2), пов'язане із занепокоєнням щодо здоров'я кісткової системи. Жінки з РС можуть мати додатковий ризик для здоров'я кісткової системи через інвалідність, знижену мобільність та використання кортикостероїдів, а використання ДМПА пов'язане зі змінами мінеральної щільності кісток [7–9].

Комбіновані гормональні контрацептиви включають низькодозовані КОК, гормональний пластрин та вагінальне кільце. Класифікація прийнятності цих методів для жінок з РС відрізняється залежно від наявності обмеження рухливості. Для жінок з РС без тривалої іммобілізації немає обмежень щодо використання (категорія 1). Однак жінкам з РС та тривалою нерухомістю комбіновані гормональні контрацептиви зазвичай не рекомендуються (категорія 3). Це пов'язано із ризиками розвитку ВТЕ. Хоча не знайдено жодних доказів впливу комбінованої контрацепції на розвиток ВТЕ у жінок з РС, однак жінки з РС мають більш високий ризик ВТЕ у разі тривалої іммобілізації, що додатково може посилитися при застосуванні комбінованої контрацепції [9, 10].

Бар'єрні методи включають презервативи (чоловічі та жіночі), сперміциди та діафрагму зі сперміцидом або шийкою кришки. Для цих методів не існує обмежень щодо використання жінками з РС (категорія 1). Інші методи контрацепції, включаючи методи, засновані на розпізнаванні фертильності, метод лактаційної аменореї та стерилізацію жінок та чоловіків; жоден із цих методів не обмежений для жінок із РС.

Хоча конкретний метод контрацепції може бути віднесений до категорії 1 (це означає, що метод можна застосовувати без обмежень, пов'язаних із безпекою), це не обов'язково означає, що цей метод є найкращим для пацієнтки. Консьультуючи жінок репродуктивного віку з РС щодо контрацепції, лікарі завжди повинні враховувати індивідуальні соціальні, культурні та клінічні обставини пацієнтки, яка звертається за консьультатією [11]. Наприклад, для жінки з РС, яка вживає потенційно фетотоксичні хворобомодифікувальні препарати, більш ефективні довготривалі відновлювальні (оборотні) методи. Це є найкращим варіантом уникнути небажаної вагітності і відповідно переривання вагітності або народження хворої дитини.

При застосуванні контрацепції у жінок з РС також виникають запитання щодо потенційної взаємодії лікарських засобів та зниження ефективності контрацептивів. За наявними даними хворобомодифікувальна терапія не знижує ефективності гормональної контрацепції, хоча офіційні дослідження взаємодій цих лікарських засобів обмежені [6]. Однак всі лікарські препарати, що вживає конкретна жінка, завжди повинні братися до уваги і переглядатися на кожному візиті, оскільки деякі засоби для лікування симптомів РС можуть впливати на ефективність контрацепції. Низька ліків, що застосовуються для лікування конкретних симптомів РС та інших загальних захворювань, може мати взаємодію з гормо-

нальними контрацептивами. Ці взаємодії можуть призвести як до зниження ефективності оральних контрацептивів, так і до зміни ефективності інших ліків.

Одним із прикладів є модафініл, який зазвичай використовується для лікування втоми при МС.2. Доведено, що пероральний модафініл знижує рівень етинілестрадіолу за рахунок зміни метаболізму лікарських засобів шляхом активації цитохрому Р450, що відповідно може знизити ефективність КОК і призвести до незапланованої вагітності [6]. Деякі протисудомні засоби (фенітоїн, карбамазепін, барбітурати, примідон, топірамаг та окскарбазепін) знижують ефективність гормональної контрацепції [7,9]. Тому жінкам, які довгий час вживають ці препарати, рекомендовано використовувати інший метод контрацепції.

ВИСНОВКИ

1. При консультуванні жінок з розсіяним склерозом (РС) не приділяється належної уваги проблемі планування сім'ї,

що має негативні наслідки для репродуктивного здоров'я пацієнток.

2. Критично низький рівень використання засобів контрацепції серед жінок, хворих на РС, підвищує ризик народження хворої дитини (внаслідок впливу препаратів для лікування РС) або погіршення стану жінки внаслідок абортів.

3. Жінки з РС переважно не користуються методами запобігання небажаній вагітності або використовують бар'єрні методи контрацепції, які не належать до засобів з високою ефективністю, хоча більшість сучасних методів контрацепції є безпечними для жінок з РС.

4. Регулярне спостереження за станом репродуктивного здоров'я пацієнток з РС, обговорення планів щодо вагітності та інформований вибір протизаплідних засобів, що враховує рівень інвалідизації, рухову активність та вживання ліків, має важливе значення у наданні якісної комплексної допомоги.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. *E-mail: pyroh@mail.kiv.ua*

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1205-6365>

Негрнич Оксана Игоревна – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. *E-mail: oksananehrych@gmail.com*

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0303-9424>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bove R and Chitnis T. The role of gender and sex hormones in determining the onset and outcome of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 520–526.
2. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 198–210.
3. Alwan S, Yee IM, Dybalski M, et al. Reproductive decision making after the diagnosis of multiple sclerosis (MS). *Mult Scler* 2013; 19: 351–358.
4. Hellwig K. Pregnancy in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2014; 72(Suppl. 1): 39–42.
5. Sahin L, Nallani SC and Tassinari MS. Medication use in pregnancy and the pregnancy and lactation labeling rule. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 100: 23–25.
6. Houtchens M, Zapata L, Curtis K, Whiteman M. Contraception for women with multiple sclerosis: Guidance for healthcare providers. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(6):757-764.
7. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use. *MMWR Recomm Rep* 2016; 2016(65): 1–103.
8. McCombe PA and Greer JM. Female reproductive issues in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 392–402.
9. Zapata LB, Oduyebo T, Whiteman MK, et al. Contraceptive use among women with multiple sclerosis: A systematic review. *Contraception* 2016; 94: 612–620.
10. World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2016.
11. Gavin L, Moskosky S, Carter M, et al. Providing quality family planning services: Recommendations of CDC and the U.S. Office of Population Affairs. *MMWR Recomm Rep* 2014; 63: 1–54.

Статья поступила в редакцию 27.05.2020

Vitex agnus-castus у лікуванні циклічної масталгії: систематичний огляд і мета-аналіз

Soo Liang Ooi¹, Stephanie Watts², Rhett McClean², Sok Cheon Pak²

¹Центр нетрадиційної та альтернативної медицини, Сінгапур; Школа біомедичних наук, Університет ім. Чарльза Старта, Батерст, Австралія

²Школа біомедичних наук, Університет ім. Чарльза Старта, Батерст, Австралія

Репродуктивна ендокринологія. – №6(50), грудень 2019

Загальна інформація. Циклічна масталгія (ЦМ) – це передменструальний двосторонній дифузний біль у молочних залозах, що виникає циклічно в жінок репродуктивного віку. Він може бути пов'язаний із латентною гіперпролактинемією внаслідок недостатнього гальмівного впливу дофаміну на гіпофіз. Відомо, що вітекс священний (*Vitex agnus-castus*, VAC) має дофамінергічну активність і може впливати на перебіг ЦМ і латентної гіперпролактинемії. Проте терапевтичний ефект VAC при ЦМ залишається не до кінця зрозумілим.

Матеріали та методи. З метою систематичного огляду та мета-аналізу клінічних випробувань, у яких повідомляється про ефективність лікування VAC пацієток із ЦМ, було проведено пошук наукової літератури в основних базах даних клінічних досліджень.

Результати. Цей огляд включає 25 досліджень (17 рандомізованих контрольованих випробувань і 8 нерандомізованих). VAC ефективно зменшував інтенсивність болю в молочних залозах і знижував підвищений рівень пролактину в плазмі крові пацієток репродуктивного віку (18–45 років) з передменструальним синдромом або без нього. Звичайна доза становила 20–40 мг/добу, а тривалість лікування – 3 місяці. Попередній мета-аналіз включав тільки шість досліджень (n = 718: VAC – 356, плацебо – 362) і виявив помірний розмір ефекту VAC (стандартизована різниця середніх значень 0,67; 95% довірчий інтервал: 0,5–0,85) у порівнянні з плацебо. У семи випробуваннях було продемонстровано, що VAC є не менш ефективною альтернативною медикаментозній терапії ЦМ, що включає агоністи дофаміну, нестероїдні протизапальні засоби, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та гормональні контрацептиви. Лікування VAC було безпечним, при застосуванні препарату виникали тільки легкі та оборотні небажані явища. Проте в більшості досліджень через недостатню кількість інформації неможливо точно оцінити ризик систематичної помилки.

Висновок. VAC – це безпечний і ефективний спосіб лікування ЦМ. Для покращення доказової бази потрібно провести якісніші клінічні випробування.

Ключові слова: вітекс, авраамове дерево, масталгія, гіперпролактинемія, систематичний огляд, мета-аналіз.

Vitex Agnus-castus for the treatment of cyclic mastalgia: a systematic review and meta-analysis

Soo Liang Ooi, Stephanie Watts, Rhett McClean, Sok Cheon Pak

Background. Cyclic mastalgia (CM) is premenstrual bilateral and diffuse breast pain that presents cyclically and affects women in their reproductive years. It may associate with latent hyperprolactinemia due to the insufficient inhibitory effect of dopamine on the pituitary gland. *Vitex agnus-castus* (VAC) is known for its dopaminergic activity and its possible actions on CM and latent hyperprolactinemia. However, the treatment effect of VAC on CM remains unclear.

Materials and methods. To perform a systematic review and meta-analysis of clinical trials that report on the efficacy of VAC treatment in CM patients, literature search was performed in major research databases.

Results. This review includes 25 studies (17 randomized control trials plus eight nonrandomized trials). VAC was effective in relieving breast pain intensity and lowering the increased serum prolactin level in reproductive age CM patients (18-45 years) with or without premenstrual syndromes. Typical dosage was 20-40 mg/day with a treatment duration of 3 months. A conservative meta-analysis included only six studies (n = 718: VAC - 356, placebo - 362) and revealed a moderate effect size (SMD 0.67, 95% CI 0.50.85) favoring VAC over a placebo. Seven trials demonstrated VAC to be a noninferior alternative to pharmaceutical therapies for CM, including dopamine agonists, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, serotonin reuptake inhibitors, and hormonal contraceptives. VAC was safe and associated with only mild and reversible adverse events. However, the risk of bias in most studies was unclear due to insufficient information.

Conclusion. VAC is a safe and effective treatment option for CM. More high-quality clinical trials are needed to strengthen the evidence base.

Key words: *Vitex*, *chasteberry*, *mastalgia*, *hyperprolactinemia*, *systematic review*, *meta-analysis*.

Vitex agnus-castus в лечении циклической масталгии: систематический обзор и мета-анализ

Soo Liang Ooi, Stephanie Watts, Rhett McClean, Sok Cheon Pak

Общая информация. Циклическая масталгия (ЦМ) – это предменструальная двусторонняя диффузная боль в молочных железах, возникающая циклически у женщин репродуктивного возраста. Она может быть связана с латентной гиперпролактинемией вследствие недостаточного замедляющего влияния дофамина на гипофиз. Известно, что витекс священный (*Vitex agnus-castus*, VAC) имеет дофаминергическую активность и может влиять на ход ЦМ и латентной гиперпролактинемии. Однако терапевтический эффект VAC при ЦМ остается не до конца понятным.

Материалы и методы. С целью систематического обзора и мета-анализа клинических испытаний, в которых сообщается об эффективности лечения VAC пациенток с ЦМ, был проведен поиск научной литературы в основных базах данных клинических исследований.

Результаты. Этот обзор включает 25 исследований (17 рандомизированных контролируемых испытаний и 8 нерандомизированных). VAC эффективно уменьшал интенсивность боли в молочных железах и снижал повышенный уровень пролактина в плазме крови пациенток репродуктивного возраста (18–45 лет) с предменструальным синдромом или без него. Обычная доза составляла 20–40 мг/сут, а продолжительность лечения – 3 месяца. Предыдущий мета-анализ включал только шесть исследований (n = 718: VAC – 356, плацебо – 362) и обнаружил умеренный размер эффекта VAC (стандартизованная разница средних значений 0,67; 95% доверительный интервал: 0,5–0,85) по сравнению с плацебо. В семи испытаниях было показано, что VAC является не менее эффективной альтернативой медикаментозной терапии ЦМ, включающей агонисты дофамина, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы обратного захвата серотонина и гормональные контрацептивы. Лечение VAC было безопасным, при применении препарата возникали только легкие и обратимые нежелательные явления. Однако в большинстве исследований из-за недостатка информации невозможно точно оценить риск систематической ошибки.

Вывод. VAC – это безопасный и эффективный способ лечения ЦМ. Для улучшения доказательной базы нужно провести более качественные клинические испытания.

Ключевые слова: витекс, авраамово дерево, масталгия, гиперпролактинемия, систематический обзор, мета-анализ.

Циклічна масталгія (ЦМ) – це одна з найпоширеніших скарг перед менструацією в жінок віком від 20 до 50 років; за оцінками, до 80% жінок мають цю проблему в якийсь момент протягом репродуктивного періоду [1]. Цей больовий синдром називають «циклічним», якщо він з’являється всередині та наприкінці лютеїнової фази і потенційно пов’язаний із латентною гіперпролактинемією [2]. Така гіперсекреція пролактину гіпофізом перед менструацією або у відповідь на щоденні стресові подразники може спостерігатися, якщо дофамін пригнічує функцію гіпофіза недостатньо, щоб зменшити вивільнення пролактину [3].

Через це широко досліджувалася роль вітекса священного (*Vitex agnus-castus*, VAC), який відомий своєю дофамінергічною активністю, в полегшенні болю та дискомфорту, що характерні для ЦМ.

VAC діє шляхом зв’язування з рецепторами дофаміну типу 2 в головному мозку та зменшує активність лактотропів – клітин, що виробляють пролактин у передній частці гіпофіза [4]. Хоча VAC містить більше діючих активних сполук, основними діючими дофамінергічними речовинами є дитерпени [2]. Саме завдяки своїй дофамінергічній активності VAC опосередковано стимулює розвиток жовтого тіла і тим самим полегшує симптоми передменструального синдрому (ПМС) [2].

ПМС виникає майже у 85% жінок репродуктивного віку, тяжко перебігає в 2–10% жінок і включає такі симптоми, як масталгія, дисфорія, дратівливість і внутрішнє напруження [2].

VAC застосовувався для лікування симптомів ПМС у жінок ще з часів середньовіччя, а з середини 1900-х років у Європі вважалося, що він є панацеєю від усіх жіночих скарг [2]. Також відомий як «чернечий перець», прутняк звичайний, авраамове дерево або плоди *Agni Casti*, VAC традиційно застосовувався у Франції для стримування статевого збудження, лікування імпотенції та порушень сну [2].

Сучасне застосування та клінічні дослідження цієї рослини набирають обертів, починаючи з 1930-х років, і зараз це один із найбільш детально вивчених рослинних лікарських засобів [2].

Сьогодні в комерційних препаратах VAC для лікування ПМС використовується екстракт із сушених ягід вітекса. Проте такі препарати значно відрізняються за нормативним вмістом агнузиду або кастицину та за концентрацією екстракту. У «Монографії про трави» Європейського Союзу рекомендується дотримуватися співвідношення етилового розчинника та сухого екстракту VAC 6–12:1 (масова частка 60%) [5]. Проте в англійських країнах частіше зустрічається настоянка 1:5 або екстракт 1:2 [2]. У нещодавньому дослідженні в 17 препаратах VAC виявили значні коливання вмісту агнузиду (від 14 до 5054%) і кастицину (від 3 до 1272%) порівняно з рекомендованими мінімальними вимогами [6]. Тому якість препаратів VAC теж варіюється, оскільки немає встановлених міжнародних стандартів.

Хоча в науковій літературі є декілька систематичних оглядів, де оцінюється ефективність VAC при лікуванні ПМС, проте в жодному не розглядається його застосування при ЦМ.

Метою цього дослідження є систематичний огляд ефективності VAC у лікуванні ЦМ; особлива увага приділена достовірності досліджень, ризику статистичної помилки та точності результатів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пошук літератури

З травня до жовтня 2018 р. ми проводили систематичний пошук інформації в базах PubMed, Кокранівській бібліотеці, EBSCOhost, PsycINFO, Ovid (MEDLINE), ProQuest і Web of Science за такими ключовими словами: *Vitex*, або *agnus-castus*, або авраамове дерево, або вітекс звичайний, або чернечий пе-

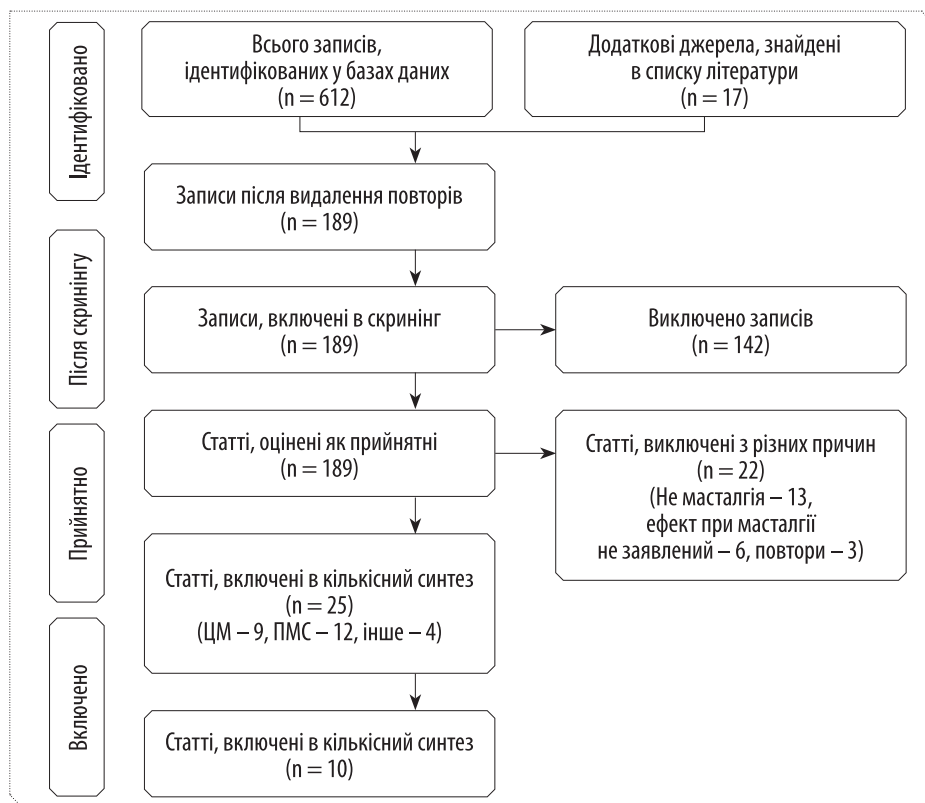


Рисунок 1. Блок-схема пошуку літератури (за шаблоном PRISMA 2009)

рець, або прутняк звичайний, або плоди *Agni Casti* та масталгія, або мастодинія, або гіперпролактинемія, або передменструальний синдром, або ПМС. Ми також вручну шукали бібліографічні посилання в попередніх оглядах застосування VAC при ПМС.

Критерії відбору

Критерії включення:

- 1) клінічне випробування,
- 2) застосування VAC як терапевтичного засобу,
- 3) учасниці досліджень – жінки до настання менопаузи, які відчувають болочість/біль у молочних залозах (МЗ) перед менструаціями,
- 4) показник ефективності – повідомлення жінок про зміни інтенсивності болочості/болу в МЗ перед і після дослідження.

Додаткові критерії для проведення мета-аналізу:

- 5) рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) з використанням плацебо або будь-якого препарату порівняння, еквівалентного плацебо,
- 6) наявність детальних даних про середні зміни інтенсивності болю для розрахунку розміру ефекту (стандартизована різниця середніх значень, SMD).

Відбір даних і мета-аналіз

Ми брали до уваги таку інформацію: перший автор статті, рік публікації, країна, дизайн дослідження, характеристики учасників, розмір вибірки та розподіл по групах, методи лікування, оцінка ефективності, показники ефективності та небажані явища.

Для проведення мета-аналізу були об'єднані вибірки пацієнток із груп лікування VAC і плацебо, а також середня різниця показників інтенсивності болю зі стандартними відхиленнями в обох групах перед початком і після завершення вибраних досліджень (враховувалися тільки опубліковані дані).

Якщо стандартні відхилення не були вказані, то для оцінювання використовували опубліковане значення p або 95% довірчий інтервал (ДІ). Дані кожного дослідження аналізувалися таким чином, що дослідження з меншою дисперсією результатів або з більшим розміром вибірки значно більше впливало на загальну оцінку ефективності методом зворотної дисперсії. Щоб компенсувати відмінності в результатах вимірювання інтенсивності болю в різних дослідженнях і гетерогенність даних, ми розраховували SMD між групами лікування VAC і плацебо, використовуючи модель з випадковими ефектами. Гетерогенність між різними дослідженнями оцінювали за допомогою статистичного показника I^2 зі значеннями 25%, 50% і 75%, що відображають відповідно низьку, середню та високу гетерогенність даних. Ми виявляли причину гетерогенності даних шляхом виключення окремих досліджень із аналізу.

Також ми провели аналіз підгруп пацієнток – із ПМС або з ЦМ. Для розрахунків і відображення результатів мета-аналізу у вигляді форе́ст-діаграм ми використовували програму Review Manager 5.3 організації Cochrane Collaboration. Ймовірність систематичних помилок, пов'язаних із публікацією переважно позитивних результатів випробувань, оцінювали за допомогою воронкоподібних діаграм.

Оцінка якості використаної методології

Ми оцінили ризик систематичних помилок у вибраних РКД за допомогою програмного забезпечення Cochrane Collaboration [7]. Review Manager 5.3 використовувався для зведення в таблиці та відображення результатів. Будь-які розбіжності в судженнях авторів вирішувалися шляхом обговорення з метою досягнення консенсусу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати пошуку

Наш систематичний пошук виявив 189 унікальних результатів. Після швидкого перегляду було оцінено на відповідність нашим критеріям повний текст 47 публікацій. Двадцять дві статті не увійшли в огляд з різних причин (рис. 1). Двадцять п'ять досліджень залишили для якісного систематичного огляду, і тільки 10 відповідали критеріям включення для проведення мета-аналізу.

Якісний синтез

Циклічна масталгія. У 9 клінічних дослідженнях [8–16] вивчали ефективність VAC у пацієнток із ЦМ (табл. 1). Учасницями були переважно гінекологічні пацієнтки репродуктивного віку (18–45 років) з регулярними менструальними циклами (МЦ), в яких була ЦМ та відсутні злоякісні новоутворення МЗ, інші тяжкі захворювання МЗ або ендокринопатії. Основним результатом було порівняння інтенсивності болю в МЗ до та після лікування. У дослідженнях, що включали пацієнток із гіперпролактинемією, порівнювали рівні пролактину (РП) в плазмі крові до та після лікування.

VAC у порівнянні з плацебо. У 4 дослідженнях [8, 9, 11, 14] порівнювали інтенсивність болю, суб'єктивно визначену пацієнтками за лінійною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), і виявили, що терапія VAC ефективніше, ніж плацебо, зменшувала інтенсивність болю в МЗ після 3 місяців лікування. Halaska та співавт. [9] показали, що інтенсивність болю значно швидше зменшувалася протягом перших 2 місяців лікування VAC порівняно з плацебо. Wuttke та співавт. [8] виявили, що застосування VAC у таблетках і розчинах (Мастодинон®) однаково ефективне.

Краща ефективність VAC порівняно з плацебо також була підтверджена Scaldarella та співавт. [11], хоча й у невеликій кількості пацієнток із ЦМ ($n=20$), а також Aydin і співавт. [14] у нерандомізованому дослідженні (НРД).

Mirghafourvand і співавт. [12] в РКД із застосуванням плацебо оцінювали симптоми масталгії більш детально. Для щоденної фіксації інтенсивності болю учасниці використовували Кардіфську шкалу оцінки болю в МЗ. Результати, зокрема номінальна кількість днів із болем у МЗ і середня тривалість такого болю, показали, що лікування VAC значно ефективніше, ніж плацебо.

VAC у порівнянні з фармацевтичними препаратами. VAC порівнювали з фармацевтичними препаратами для лікування ЦМ в одному відкритому РКД [10] та трьох НРД [13–15]. VAC виявився настільки ж ефективним, як і агоністи дофаміну в дослідженнях Kilicdag і співавт. [10] (бромокриптин) і Malykhina [13] (бромокриптин і достинекс), і нестероїдні протизапальні препарати в дослідженнях Aydin і співавт. [14] (мелоксикам) і Dinc та Coskun [15] (флурбіпрофен). В усіх цих дослідженнях не було статистично значущої різниці за зменшенням інтенсивності болю між групами застосування VAC і фармацевтичних препаратів порівняння.

Вплив на зниження РП. Підвищення РП під час лютеїнової фази МЦ є поширеним явищем серед пацієнток із ЦМ, хоча не в усіх пацієнток із гіперпролактинемією спостерігається масталгія. Wuttke і співавт. [8] та Malykhina [13] продемонстрували, що в пацієнток із підвищеним РП після лікування VAC концентрації гормону значно знизилися. Цей ефект виявився сильнішим, ніж при застосуванні плацебо [8], а зниження РП було таким самим, як при терапії бромокриптином і достинексом [13]. На відміну від агоністів дофаміну, VAC мало впливає на зниження захворюваності на галакторею. Крім того, при порівнянні даних УЗД до та після лікування VAC не було виявлено змін щільності тканини МЗ і товщини молочних проток [13].

Характеристика досліджень ефективності застосування VAC при ЦМ

Дослідження	Дизайн дослідження	Учасниці	Методи лікування та оцінки результатів
РКД (всього 5)			
Wuttke та співавт. [8], Німеччина	Багатоцентрове подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки з масталгією принаймні протягом трьох МЦ, біль у МЗ тривав щонайменше 3 дні під час МЦ перед початком дослідження. n=104 (розчин – 34, таблетки – 32, плацебо – 38 учасниць)	2x30 крапель розчину VAC (Мастодинон®), або плацебо у формі розчину + 1 таблетка VAC (MA 1025 E1), або плацебо щоденно. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: візуально-аналогова шкала (ВАШ) для оцінки інтенсивності болю та визначення РП
Halaska та співавт. [9], Чехія	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–45 років), які страждають від масталгії щонайменше протягом 5 днів. Тривалість МЦ: мінімум 25 і максимум 35 днів протягом останніх 3 циклів. n=97 (VAC – 48, плацебо – 49 учасниць)	2x30 крапель розчину VAC (Мастодинон®, ~32,4 мг сухого екстракту) або розчину плацебо щоденно. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для визначення інтенсивності болю та ведення щоденника для оцінки болю
Kilicdag і співавт. [10], Туреччина	Відкрите рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Дві групи пацієнток: 1 – гіперпролактинемія; 2 – ЦМ. n=80 (група 1 – 40; група 2 – 40 учасниць)	У кожній групі пацієнтки були рандомізовані та отримували або VAC (Циклодинон® 4/40 мг 1 раз на добу), або бромокриптин (Парлодел® 2,5 мг двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: РП (група 1); ВАШ для оцінки інтенсивності болю (група 2)
Scaldarella та співавт. [11], Італія	Рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки з масталгією або гіперпролактинемією, які відвідували університетську гінекологічну клініку, n (масталгія) = 20 (VAC – 10; плацебо – 10 учасниць). n (гіперпролактинемія) = 20 (VAC – 10; бромокриптин – 10 учасниць)	VAC (Циклодинон® 4/40 мг 1 раз на добу), або плацебо (група масталгії), або бромокриптин (2,5 мг двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки інтенсивності болю (група масталгії) або визначення РП (група гіперпролактинемії)
Mirghafourvand і співавт. [12], Іран	Потрійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–45 років) із наявністю в анамнезі болючості або болю в МЗ. Бал за Кардіфською шкалою оцінки болю в МЗ > 7. n=159 у 3 групах (VAC – 53, насіння льону – 53 і плацебо – 53 учасниці)	1 таблетка VAC (3,2–4,8 мг екстракту з висушених плодів), або 1 таблетка плацебо 1 раз на добу + 25 мг насіння льону, або плацебо у формі порошку 1 раз на добу. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: визначення інтенсивності болю в МЗ (за номінальною кількістю днів із болем у МЗ) та тривалості болю (розраховується за щоденними оцінками болю за Кардіфською шкалою)
Нерандомізовані випробування (всього 4)			
Malykhina [13], Російська Федерація	Відкрите нерандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки зі збереженими МЦ і функцією яєчників, з діагностованими гіперпролактинемією та масталгією, з галактореєю або без неї. n=120 у 3 групах (бромокриптин, VAC і достинекс). Про кількість пацієнток у кожній групі не повідомляється	VAC (Циклодинон® 4/40 мг 1 раз на добу), або бромокриптин (2,5 мг двічі на добу), або достинекс (0,25 мг двічі на тиждень). Тривалість лікування: 2 цикли. Методи оцінки ефективності: РП, дані мамографії та УЗД, фізикальне обстеження
Aydin і співавт. [14], Туреччина	Відкрите нерандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки з ЦМ тривалістю >5 днів протягом одного МЦ. n=95 у 3 групах (VAC – 30, мелоксикам – 30, плацебо – 35 учасниць). Усі пацієнтки з гіперпролактинемією були в групі застосування VAC	VAC (Циклодинон® 4/40 мг 1 раз на добу), або мелоксикам (Мобік® 15 мг 1 раз на добу), або плацебо (1 раз на тиждень). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки інтенсивності болю та визначення РП
Dinci Coskun [15], Туреччина	Відкрите нерандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком <40 років) з ЦМ без будь-яких патологій, клінічних діагнозів, сімейного анамнезу або ознак захворювання за даними УЗД. n=104 (VAC – 51, флурбіпрофен – 53 учасниці)	VAC (4/40 мг 1 раз на добу) або флурбіпрофен (100 мг двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: інтенсивність болю визначалася за ВАШ
Kedrova і Levakov [16], Російська Федерація	Відкрите нерандомізоване неконтрольоване когортне дослідження	Гінекологічні пацієнтки з дисплазією МЗ, ускладненою масталгією. n=127 (група 1 (96) – ЦМ, група 2 (31) – нециклічна масталгія)	VAC (Мастодинон®) двічі на добу. Тривалість лікування: 6 циклів. Методи оцінки ефективності: суб'єктивні відчуття пацієнток і УЗД.

ЗАРУБЕЖНІ ІСЛІДОВАННЯ

Результати оцінки ефективності	Небажані явища (НЯ)
РКД (всього 5)	
В обох групах активного лікування зменшення інтенсивності болю було значно більшим, ніж у групі застосування плацебо. При застосуванні обох форм препарату РП значно знизилася від вихідного рівня порівняно з плацебо	У всіх групах реєструвалися НЯ переважно легкого або середнього ступеня тяжкості та 5 серйозних НЯ. Розчин: нудота (3); таблетки: нудота (1), періодичний сильний біль у МЗ (1). У трьох випадках (розчин – 1, таблетки – 2) лікування було припинене
У групі лікування VAS протягом перших двох циклів інтенсивність болю зменшувалася набагато швидше порівняно з групою плацебо. Після 3 циклів спостерігалася зменшення «пограничної значущості» різниці інтенсивності болю між групами пацієнток. Терапевтичний ефект VAS був швидшим і більш вираженим, ніж при застосуванні плацебо, зокрема зменшилася частка днів МЦ із сильним болем	Між групами лікування не було виявлено статистично значущої різниці за частотою НЯ (VAS – 5, плацебо – 4 учасниці). У групі VAS 1 пацієнтка припинила лікування (причина – втома), у групі плацебо – 2 (нерегулярні менструальні кровотечі, коксартрит)
Група 1: при застосуванні обох препаратів РП знизилася до нормальних показників. Між підгрупами лікування не було виявлено статистично значущої різниці. Група 2: при застосуванні обох препаратів показники інтенсивності болю значно знизилася. Між підгрупами лікування не було виявлено статистично значущої різниці	При застосуванні VAS не було зареєстровано НЯ. 12,5% учасниць, які отримували бромокриптин, страждали від нудоти та блювання
Група масталгії: при застосуванні плацебо інтенсивність болю знижувалася набагато гірше, ніж при лікуванні VAS. Група гіперпролактинемії: РП однаково знижувалися при застосуванні VAS і бромокриптину	1 випадок порушення МЦ при лікуванні VAS у групі масталгії
В обох групах активного лікування зниження середньої номінальної кількості днів із болем у МЗ та середньої тривалості болю в МЗ було значно більшим, ніж у групі плацебо. Між терапевтичними ефектами VAS і насіння льону не було виявлено статистично значущої різниці	Було зареєстровано тільки 2 випадки НЯ (діарея та нудота) в групі застосування насіння льону
Нерандомізовані випробування (всього 4)	
В усіх групах після 14 днів лікування у пацієнток зник біль у МЗ. До кінця лікування зменшилися щільність тканини МЗ і товщина молочних проток, а також зникла галакторея в групах застосування бромокриптину та достинексу, але не в групі VAS. Середні РП значно знизилася у всіх групах. Між групами лікування не було виявлено статистично значущої різниці (p=0,96)	Не було виявлено НЯ під час лікування VAS і достинексом. 37,5% пацієнток, які отримували бромокриптин, скаржилися на зниження або підвищення артеріального тиску, закрепи, приливи жару, безсоння, зниження працездатності, нудоту та блювання, і тому всіх їх перевели в групу достинексу
Значне зниження середніх балів за ВАШ у групах застосування VAS і мелоксикаму, на відміну від групи плацебо. Різниця між групами активного лікування та плацебо була статистично значущою (p<0,0001). Не було виявлено статистично значущої різниці між VAS і мелоксикамом. Середні РП значно знизилася після лікування VAS	При застосуванні VAS не було зареєстровано ніяких НЯ. Одна пацієнтка, яка вживала мелоксикам, повідомила про легкий дискомфорт з боку шлунково-кишкового тракту
В обох групах після лікування спостерігалася значне зниження середніх балів за ВАШ. Між групами не було виявлено статистично значущої різниці: ні за зниженням середніх балів за ВАШ, ні за часткою пацієнток, які відмічали покращення стану	4 НЯ при застосуванні VAS: сплутаність свідомості (2) та шкірні висипання (2). 7 НЯ при застосуванні флурбіпрофену: діарея (1), диспепсія (5), шум у вухах (1). Між групами не було статистично значущої різниці за частотою НЯ
У результатах спостереження є інформація тільки про 63 пацієнток із групи 1 і про 15 пацієнток із групи 2. Тільки в 17,1% пацієнток із ЦМ залишився біль у МЗ після лікування VAS тривалістю довше 4 місяців порівняно з 72,7% пацієнток із нециклічною масталгією. Результати ефективності в учасниць дослідження, які продовжували терапію VAS протягом 6 місяців, були в 2,6 рази кращими, ніж у пацієнток, які припинили лікування	Не повідомляється

Kilicdag і співавт. [10] і Scaldarella та співавт. [11] порівнювали ефективність VAS і бромокриптину при лікуванні пацієнток із гіперпролактинемією без масталгії. Науковці отримали схожі результати: РП значно знижувалися до нормальних значень при застосуванні обох препаратів, і не було виявлено статистично значущої різниці між цими методами лікування [10, 11].

Клінічні спостереження. Kedrova та співавт. [16] повідомили про результати клінічних спостережень за 127 пацієнтками з дисплазією МЗ, ускладненою масталгією (циклічною або нециклічною), які отримували VAS. Після 4 місяців безперервної терапії вдалося вилікувати 82,9% пацієнток із

ЦМ та 27,3% пацієнток із нециклічною масталгією. Тому лікування VAS підходить тільки для ЦМ. VAS був у 2,6 рази ефективніший у хворих, які продовжували лікування довше 6 місяців, ніж у пацієнток, які припинили терапію раніше. Проте в цьому дослідженні була високою частка жінок, які достроково припинили свою участь (29%), що неминуче впливає на достовірність результатів.

Передменструальний синдром. У 12 клінічних випробуваннях [17–28] повідомлялося про ефективність застосування VAS при масталгії як симптомі ПМС (табл. 2).

За винятком статті Turner і Mills [17], де набирали добровольців, що самі поставили собі діагноз ПМС, усі досліджен-

ня включали пацієнок із офіційно встановленим діагнозом ПМС або з тяжкими передменструальними дисфоричними розладами, діагностованими згідно з визначеними критеріями (DSM-III-R – Керівництво з діагностики та статистики психічних розладів, третє видання, переглянута, або DSM-IV).

Зазвичай учасницями були жінки віком від 18 до 45 років, за винятком дослідження Marinov і співавт. [19], які досліджували ефективність VAS у підлітків (віком 14–16 років). У цих дослідженнях прояви ПМС оцінювали за допомогою опитувальних анкет, які допомагали визначити тяжкість багатьох поширених симптомів, в тому числі масталгії. Замість інтенсивності болю тяжкість масталгії при ПМС визначалася ступенем дискомфорту в МЗ, починаючи з відчуття набухання і до появи болючості та спонтанного болю [27].

VAS у порівнянні з плацебо. У шести РКД [17, 18, 23–26] порівнювали ефективність VAS і плацебо при лікуванні ПМС. Turner і Mills [17] при оцінці всіх симптомів, крім одного (паніка/неспокій), не виявили статистично значущої різниці між терапевтичними ефектами VAS і плацебо. Проте в цьому дослідженні використовували плацебо на основі сої, яка не є повністю нейтральною речовиною. Нещодавні дослідження показали, що ізофлавоної сої корисні для полегшення симптомів ПМС [29–32].

У п'ятьох інших РКД (Schellenberg і співавт. [18, 24], Ma та співавт. [23], Zamani та співавт. [25], Kaplanoglu та Aban [26]) виявлено, що при лікуванні ПМС VAS ефективніший, ніж плацебо. VAS краще, ніж плацебо, знижував не тільки сумарні бали, отримані при оцінці всіх симптомів, але й інтенсивність пов'язаної з ПМС масталгії, до того ж зі статистично значущими відмінностями.

VAS у порівнянні з активними фармацевтичними препаратами. Atmasa та співавт. [21] порівнювали VAS (Циклодинон® 4/40 мг/добу) з інгібітором зворотного захоплення серотоніну (флуоксетином) при лікуванні ПМС. Обидва препарати мали схожу частоту відповіді на лікування: 68,4% (флуоксетин) і 57,9% (VAS). Di Pierro та співавт. [22] показали, що порівняно з магнієм VAS значно ефективніше зменшував прояви масталгії та всіх інших симптомів ПМС, за винятком анорексії. Клінічний вплив добавки магнію на масталгію виявився обмеженим.

Kaplanoglu та Aban [26] порівнювали VAS зі схемою терапії ПМС, що включала гормональні контрацептиви (етинілестрадіол-дроспіренон). Обидва методи лікування однаково ефективно зменшували пов'язані з ПМС симптоми тривоги, втому, підвищений апетит, безсоння, скарги з боку МЗ і набряки.

Клінічні спостереження. Чотири НРД [19, 20, 27, 28] дають нам інформацію про те, як VAS може застосовуватися в клінічній практиці. Loch і співавт. [27] об'єднали результати лікування 1634 пацієнок із ПМС, надані 857 німецькими гінекологами. Загалом VAS був ефективним при терапії ПМС і зменшував прояви масталгії, яка була у 81,6% пацієнок. Після лікування кількість хворих із масталгією зменшилася на 64%, а серед тих жінок, які все ще відчували дискомфорт у МЗ, 78,7% відмічали тільки незначну болючість.

Motoeda та співавт. [20] так само повідомили, що 91% із 69 жінок із ПМС у чотирьох гінекологічних клініках Японії відповіли на тримісячну терапію VAS. Зокрема, в них значно знизився середній загальний бал оцінки симптомів ПМС і середній бал оцінки масталгії. Gumenyuk [28] повідомив про результати лікування 31 пацієнтки з ПМС легкого та середнього ступенів тяжкості, 19 із яких мали масталгію. Після 3 місяців лікування середні бали оцінки тяжкості ПМС зменшилися більше ніж удвічі. У жінок із масталгією після лікування середні РП знизилися до нормальних значень.

Також було продемонстровано, що лікування VAS корисне для підлітків. Marinov і співавт. [19] повідомили, що в

73,2% дівчат, які отримували VAS, симптоми ПМС зменшилися після трьох циклів лікування. У 65% дівчат, які скаржилися на масталгію, симптоми зникли, ще в 20% зменшилася їх вираженість. Це дослідження також показало, що ефективність вживання VAS протягом 10 днів, починаючи з 19-го дня МЦ, була порівнянною з традиційною схемою щоденного застосування препарату.

Інші порушення МЦ. У чотирьох дослідженнях [33–36] оцінювали ефективність застосування VAS при масталгії, що виникає внаслідок інших порушень МЦ (табл. 3). Ledina і Prilepskaya [33] в РКД порівнювали VAS із вітаміном Е при лікуванні масталгії, що виникла через використання комбінованих оральних контрацептивів. Інтенсивність болю в групі застосування VAS зменшувалася швидше, ніж у групі лікування вітаміном Е, хоча в обох групах через 5 місяців пацієнтки відчували тільки незначну болючість МЗ. Середні РП значно зросли в групі лікування вітаміном Е, проте залишилися стабільними в групі VAS.

Suturina та співавт. [34] у РКД вивчали ефективність VAS у пацієнок із неопластичною гіперпролактинемією. Як і в інших дослідженнях, згаданих раніше, VAS знижував РП так само, як бромокриптин, і при цьому ефективніше покращував клінічні прояви масталгії.

Kuznetsova та співавт. [35] показали, що VAS ефективніше, ніж полівітамінний засіб, лікував порушення МЦ та пов'язану з ними масталгію в підлітків і молодих жінок (віком 16–26 років). Якщо дивитися з іншого боку вікового спектра, то VAS також може зменшити інтенсивність масталгії в жінок перименопаузального віку (44–55 років), які мали дифузну мастопатію протягом менопаузального перехідного періоду, про що в своєму дослідженні повідомляє Kulagina [36]. Також було виявлено, що VAS знижує РП та інтенсивність болю в МЗ так само ефективно, як бромокриптин.

Небажані явища та безпечність застосування препарату. У всіх дослідженнях повідомлялося, що VAS є безпечним препаратом, під час його застосування не було зареєстровано серйозних побічних реакцій. У невеликої кількості пацієнок виникали певні побічні ефекти зі скаргами, такими, як нудота, головний біль, стомлюваність/втома, сплутаність свідомості, порушення з боку шкіри, дискомфорт з боку шлунково-кишкового тракту та порушення МЦ. Більшість побічних ефектів були неспецифічними та не відрізнялися від ефектів ноцебо. VAS переносився пацієнтками краще, ніж бромокриптин, який має високу частоту побічних ефектів [10, 13, 34, 36].

Мета-аналіз

Короткий огляд включених досліджень для кількісного аналізу. Десять досліджень [8, 9, 11, 12, 18, 22–24, 26, 35] відповідали критеріям включення до мета-аналізу, у 8 з них порівнювали ефективність VAS і плацебо. Ми також включили в мета-аналіз 2 дослідження, Di Pierro та співавт. [22] (VAS у порівнянні з магнієм) і Kuznetsova та співавт. [35] (VAS у порівнянні з полівітамінним засобом), оскільки немає ніяких доказів, які підтверджують ефективність використання магнію або полівітамінів при лікуванні масталгії [37], а отримані ефекти виявились мінімальними.

У більшості випробувань ВАШ була методом вибору для оцінки ефективності зменшення інтенсивності болю в МЗ, за винятком досліджень Mirghafourvand і співавт. [12] (враховувалася номінальна кількість днів з болем) і Ma та співавт. [23] (використовувалася спеціальна шкала). Але оскільки за допомогою цих засобів інтенсивність болю оцінювали так само лінійно, як і за ВАШ, то розмір ефекту можна розрахувати, використовуючи SMD.

Два дослідження включали більше однієї групи пацієнтів, що отримували VAS. Wuttke та співавт. [8] опублікува-

Характеристика досліджень ефективності застосування VAC при масталгії, пов'язаній з ПМС

Дослідження	Дизайн дослідження	Учасниці	Схеми/методи лікування
РКД (всього 12)			
Turner і Mills [17], Велика Британія	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Вибірка з добровольців, які самі діагностували в себе ПМС (віком 18–46 років). n=217 (VAC – 105, плацебо – 112 учасниць)	Таблетки VAC (300 мг, по 2 таблетки тричі на добу) або плацебо на основі сої. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: опитувальник Р. Муса для виявлення порушень МЦ (включає 50 симптомів, в тому числі болючість МЗ)
Schellenberg [18], Німеччина	Багатоцентрове подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком >18 років), які лікувалися в 6 поліклініках із діагнозом ПМС (за DSM-III-R). n=170 (VAC – 84, плацебо – 86 учасниць)	Екстракт VAC (ZE 440 по 20 мг 1 раз на добу) або відповідне плацебо. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: пацієнтки самостійно в балах оцінювали свої симптоми – дратівливість, порушення настрою, злість, головний біль, набухання МЗ та інші менструальні симптоми
Atmаса та співавт. [21], Туреччина	Подвійно сліпе рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 24–45 років) з регулярними МЦ (тривалістю 25–34 дні) та діагнозом передменструального дисфоричного розладу (за DSM-IV). n=38 (VAC – 19, флуоксетин – 19 учасниць)	4/40 мг/добу VAC BNO 1095 (Циклодинон®) або 20–40 мг/добу флуоксетину. Тривалість лікування: 2 цикли. Методи оцінки ефективності: шкала для оцінки передменструального періоду DSR (що враховує болючість МЗ), шкала Гамільтона для оцінки депресії і загальна клінічна оцінка тяжкості захворювання
Di Pierro та співавт. [22], Італія	Односторонньо сліпе рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком >18 років) з діагнозом ПМС (за DSM-III-R). Частина 1: n=82 (VAC – 42, магній – 40 учасниць). Частина 2: n=42 пацієнтки, які вже отримували VAC (продовжили лікування – 21, припинили лікування – 21)	Частина 1: VAC (Моноселект® Агнус, 40 мг 1 раз на добу) або така сама таблетка магнію оксиду (300 мг 1 раз на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Частина 2: таблетки VAC (Моноселект® Агнус 40 мг) – 7 прийомів на місяць до початку менструації або відсутність будь-якого лікування. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки болю в спині, менструального болю, масталгії, головного болю, астенії, дратівливості, анорексії та порушень сну
Ma та співавт. [23], Китай	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–45 років) з діагностованим ПМС середнього та тяжкого ступеня (за DSM-IV). n=67 (VAC – 33, плацебо – 34 учасниці)	Екстракт VAC (BNO 1095 (активна речовина препарату Циклодинон®), 4/40 мг 1 раз на добу) або відповідне плацебо. Методи оцінки ефективності: оцінки симптомів за щоденником проявів ПМС-17 (4-бальна шкала), поставлені пацієнтками під час лютеїнової фази МЦ, та визначення РП
Schellenberg та співавт. [24], Німеччина	Багатоцентрове подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–45 років) з діагностованим ПМС середнього та тяжкого ступеня (за DSM-III-R). n=142 у 4 групах (8 мг VAC – 36, 20 мг VAC – 35, 30 мг VAC – 36 і плацебо – 35 учасниць)	VAC у таблетках, що містять 8, 20 або 30 мг екстракту ZE 440 1 раз на добу або відповідне плацебо. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки дратівливості, порушення настрою, злості, головного болю, здуття живота та набухання МЗ
Zamani та співавт. [25], Іран	Подвійно сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки репродуктивного віку з діагностованим ПМС (за DSM-IV). n=128 (VAC – 62, плацебо – 66 учасниць)	40 крапель VAC (BNO 1095) або плацебо в одній склянці соку перед сніданком, починаючи з 6-го дня перед менструацією і до її настання. Тривалість лікування: 6 циклів. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки головного болю, нервозності, неспокою, депресії, набухання та болю в МЗ, здуття живота
Karlanoglu та Aban [26], Туреччина	Відкрите рандомізоване плацебо-контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–40 років), які лікувалися в поліклініках із діагнозом ПМС (за DSM-IV). n=120 у 3 групах (VAC – 40, етинілестрадіол + дроспіренон – 40 і плацебо – 40 учасниць)	Етинілестрадіол + дроспіренон (30 мкг етинілестрадіолу та 3 мг дроспіренону, 1 раз на добу) від початку МЦ протягом 21 дня (потім 7 днів перерви), або таблетки VAC по 20 мг (1 раз на добу), або плацебо (стерильна вода, по 10 крапель 1 раз на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для 15 симптомів ПМС, в тому числі для оцінки болючості МЗ
Loch і співавт. [27], Німеччина	Багатоцентрове відкрите нерандомізоване неконтрольоване когортне дослідження	Пацієнтки з ПМС, які лікувалися у 857 лікарів-гінекологів. n=1634	VAC у капсулах (Фемікур® 20 мг, містить 1,6–3,0 мг висушеного екстракту VAC, двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: опитувальник для оцінювання симптомів ПМС (в тому числі набухання МЗ), яке проводилося гінекологами
Gumenyuk [28], Російська Федерація	Відкрите нерандомізоване неконтрольоване когортне дослідження	Пацієнтки (віком 24–43 роки) з ПМС легкого та середнього ступенів тяжкості. n=31 (19 – з масталгією)	VAC у формі розчину (Мастодинон®) по 30 крапель двічі на добу. Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: спеціальний опитувальник для оцінки тяжкості ПМС (шкала Г.П. Корольова), ВАШ та визначення РП у плазмі крові
Marinov і співавт. [19], Болгарія	Багатоцентрове відкрите нерандомізоване когортне дослідження, контрольоване дозами препарату	Дівчата-підлітки (віком 14–16 років) зі скаргами на ПМС, які не відповідали на гормональну терапію або припинили її. n=45 (група 1 – 23, група 2 – 22), 20 пацієнток із масталгією	VAC (Фемікур® N 4 мг). Група 1 – по 1 капсулі 1 раз на добу (всього 90 капсул); група 2 – по 1 капсулі двічі на добу, починаючи з 19-го дня МЦ, протягом 10 днів (всього 60 капсул). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: менструальний календар з оцінками інтенсивності масталгії, болю внизу живота, головного болю, периферичних набряків, метеоризму
Momoeda та співавт. [20], Японія	Багатоцентрове відкрите нерандомізоване неконтрольоване когортне дослідження	Пацієнтки (віком 18–44 роки), які лікувалися в 4 гінекологічних клініках із діагнозом ПМС (за DSM-III-R). n=69	Таблетки VAC (ZE 440 по 20 мг 1 раз на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки дратівливості, пригніченого настрою, злості, головного болю, здуття живота, набухання МЗ, порушень з боку шкіри, втоми, сонливості та безсоння. Загальний бал – це сума оцінок перших шести симптомів

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основні результати	Небажані явища (НЯ)
РКД (всього 12)	
При оцінці всіх симптомів, крім одного (паніка/неспокій), не було виявлено статистично значущої різниці між терапевтичними ефектами VAC і плацебо. Про зменшення інтенсивності болю в МЗ повідомили 8 пацієнок із групи VAC та 1 пацієнтка з групи плацебо	Не повідомляється
Середня комбінована оцінка, виражена в балах, і ступінь набухання МЗ при лікуванні VAC були значно нижчими, ніж при застосуванні плацебо. 52% пацієнок у групі VAC відповіли на лікування (комбінована оцінка зменшилася на 50%), і тільки 24% – в групі плацебо	Було зареєстровано 4 НЯ легкого ступеня тяжкості (акне, множинні абсцеси, міжменструальні кровотечі, кропив'янка) в групі VAC (4,7%) і 3 НЯ легкого ступеня тяжкості (акне, передчасна менструація, розлад шлунку) при застосуванні плацебо (4,8%)
Частота відповіді на лікування становила 68,4% у групі флуоксетину (n=13) і 57,9% у групі VAC (n=11). Між групами не було виявлено статистично значущої різниці. В обох групах оцінки болючості МЗ знизилися на >50%	36 НЯ у 17 пацієнок: флуоксетин (20 НЯ у 9 пацієнок – нудота, головний біль, безсоння); VAC (16 НЯ у 8 пацієнок – нудота, головний біль). Припинили дослідження: 1 пацієнтка з групи VAC і 2 – з групи флуоксетину
Частина 1: загалом при застосуванні VAC у порівнянні з лікуванням магнієм відмічалася статистично значуще зменшення всіх симптомів (в тому числі зменшення інтенсивності болю в МЗ), за винятком анорексії. Частина 2: в групі, що продовжила лікування, зберігалися низькі середні оцінки всіх симптомів за ВАШ. Середні оцінки всіх симптомів за ВАШ в групі без лікування знову зросли до рівня, який не дуже відрізнявся від вихідного	2 НЯ при лікуванні VAC (акне, кропив'янка); 3 НЯ у групі застосування магнію (2 - акне, кропив'янка). Усі НЯ були дуже легкого ступеня тяжкості та самостійно минали протягом 3–4 днів
При застосуванні VAC у порівнянні з плацебо відмічалася статистично значуще зменшення всіх симптомів (за винятком спазмів у нижній частині живота), в тому числі зменшилася болючість МЗ. В обох групах не було зареєстровано статистично значущого зниження РП після лікування в порівнянні з вихідними показниками	Тільки одне довготривале НЯ (не вказано, яке саме) призвело до виходу пацієнтки з групи лікування VAC. У групі плацебо не було випадків виходу з дослідження через причини, пов'язані з лікуванням
Всі оцінки симптомів у балах більш виражено знижувалися в групі застосування VAC у дозі 20 мг, ніж у групах плацебо та VAC у дозі 8 мг. Не було виявлено статистично значущої різниці при застосуванні 20 або 30 мг VAC. Середнє зменшення ступеня набухання МЗ у групах застосування VAC у дозах 20 і 30 мг було статистично значущим у порівнянні з групою плацебо	Не було зареєстровано серйозних НЯ. Плацебо – 3 НЯ у 3 пацієнок (непереносимість таблеток вранці, погане самопочуття, головний біль); VAC у дозі 8 мг – 2 НЯ у 2 пацієнок (головний біль, кров'янисті виділення з піхви); 20 мг – 1 НЯ (артеріальна гіпертензія легкого ступеня); 30 мг – 4 НЯ у 4 пацієнок (головний біль, вагінальна грибкова інфекція із сильним свербінням, здуття живота та шкірні висипання)
Оцінки всіх симптомів за ВАШ, в тому числі набухання та болю в МЗ, знизилися в обох групах, але більш суттєво в групі застосування VAC, ніж у групі плацебо	Під час дослідження не було зареєстровано НЯ
VAC і етинілестрадіол + дроспіренон значно ефективніше, ніж плацебо, лікували тривожність, втому, підвищення апетиту, безсоння, скарги з боку МЗ і набряки	Не повідомляється
Статистично значуще зниження частоти масталгії. До лікування: 81,6% (відчуття набухання МЗ – 40,1%, болючість – 30,3%, біль – 11,3%). Після лікування: 29,4% (відчуття набухання МЗ – 23,3%, болючість – 4,5%, біль – 1,8%)	23 НЯ (13 з боку шкіри, 6 з боку шлунково-кишкового тракту, 1 носова кровотеча, 1 набряк, 1 запаморочення, 1 – кров'янисті виділення з піхви) у 20 пацієнок (1%), що потенційно було пов'язано з лікуванням VAC
Після лікування середні РП в пацієнок із масталгією знизилися до верхньої межі норми. Після лікування середні оцінки тяжкості ПМС та бали за ВАШ, повідомлені самими пацієнтками, зменшилися у 2 та 2,3 рази відповідно	2 випадки незначного болю в шлунку. Невідомо, чи були вони пов'язані з вживанням VAC
Після лікування 20 дівчат (44,4%) не мали ніяких скарг, характерних для ПМС, а в 13 дівчат (28,8%) зменшилася інтенсивність усіх симптомів. Серед 20 дівчат із масталгією симптоми зникли в 13 (65%), а в 4 (20%) скарги стали менш вираженими. Не було виявлено статистично значущої різниці між результатами лікування в цих двох групах	Не повідомляється
Після лікування спостерігалася значне зменшення середніх загальних балів і середньої оцінки болю в МЗ. Частота відповіді (зменшення загального бала на 50%) становила 91%	Було зареєстровано 8 НЯ: середнього ступеня тяжкості - 3 (інфекційний дерматит, астма, алергічний дерматит); легкого ступеня - 5 (цистит, 2 випадки назофарингіту, біль у спині, поліменорея). 1 пацієнтка припинила участь у дослідженні через алергічний дерматит

ли 2 набори даних (розчин, таблетки), а Schellenberg і співавт. [24] – три (8, 20 і 30 мг). Розмір ефекту препарату в кожній із цих груп у порівнянні з плацебо розраховувався окремо.

Аналіз розміру ефекту в усіх дослідженнях. На рисунку 2 показано розмір ефекту препарату в усіх дослідженнях. Об'єднані результати всіх досліджень (n=1050: VAC – 522, плацебо – 528) демонструють перевагу VAC і великий розмір ефекту препарату (SMD) – 1,04 (95% ДІ: 0,67–1,41). Загальна гетерогенність даних висока, $I^2=87\%$.

Окремий аналіз підгрупи пацієнок із ЦМ (n=362: VAC – 176, плацебо – 186) виявив дещо менший розмір ефекту – 0,89 (95% ДІ: 0,44–1,34), тоді як розмір ефекту в підгрупі пацієнок із ПМС (n=608: VAC – 306, плацебо – 302) був більшим – 1,10 (95% ДІ: 0,48–1,72). Різниця між підгрупами не є статистично значущою.

Аналіз розміру ефекту в дослідженнях, які відповідали строгим критеріям включення. Гетерогенність між дослідженнями значно зменшується після виключення з аналізу випробувань, в яких препаратом порівняння було не плацебо, та досліджень, в яких методом оцінки ефективності була не ВАШ. На рисунку 3 показано результати аналізу 6 досліджень, які залишилися. Загальний статистичний показник I^2 знизився до 23%, а в підгрупі пацієнок із ЦМ гетерогенність взагалі не виявлялася ($I^2=0\%$). Загальний розмір ефекту (n=718: VAC – 356, плацебо – 362) зменшився до помірного рівня – 0,67 (95% ДІ: 0,5–0,85). Розрахований розмір ефекту препарату в підгрупах ЦМ (n=256: VAC – 123, плацебо – 133) і ПМС (n=462: VAC – 233, плацебо – 229) становить 0,62 (95% ДІ: 0,37–0,87) і 0,71 (95% ДІ: 0,44–0,98) відповідно, без статистично значущої різниці між підгрупами.

Характеристика досліджень ефективності застосування VAC при масталгії, пов'язаній з іншими порушеннями МЦ

Дослідження	Дизайн дослідження	Учасниці	Схеми/методи лікування
РКД (всього 4)			
Ledina та Prilepskaya [33], Російська Федерація	Відкрите рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 18–40 років) з масталгією, що виникла внаслідок застосування комбінованих оральних контрацептивів. n=50 (VAC – 30, вітамін Е – 20 учасниць)	VAC у таблетках (Мастодинон®, двічі на добу) або вітамін Е в капсулах (двічі на добу). В обох групах пацієнтки продовжили вживати комбіновані оральні контрацептиви. Тривалість лікування: 2 цикли. Методи оцінки ефективності: ВАШ для оцінки інтенсивності болю та визначення РП
Suturina та співавт. [34], Російська Федерація	Відкрите активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки репродуктивного віку з не неопластичною гіперпролактинемією. n=48 (VAC – 24, бромокриптин – 24 учасниці)	VAC у таблетках (Циклодинон® 4/40 мг, 1 раз на добу) або бромокриптин (2,5 мг, двічі на добу). Тривалість лікування: 3 цикли. Методи оцінки ефективності: визначення РП в плазмі крові, оцінка частоти масталгії, порушень МЦ та психоемоційних розладів
Kuznetsova та співавт. [35], Російська Федерація	Відкрите рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Підлітки та молоді жінки (віком 16–26 років) з порушеннями МЦ. n=80 (VAC – 40, полівітаміни – 40 учасниць)	VAC у таблетках (Циклодинон®, 1 раз на добу) або полівітамінний засіб (1 раз на добу). Тривалість лікування: 6 місяців. Методи оцінки ефективності: менструальний календар, ВАШ для оцінки інтенсивності масталгії, УЗД, визначення рівня прогестерону та РП в плазмі крові, анкети-опитувальники для оцінки стану вегетативної системи та якості сну
Kulagina [36], Російська Федерація	Відкрите рандомізоване активно контрольоване випробування у паралельних групах	Пацієнтки (віком 44–55 років) з масталгією та дифузною мастопатією протягом менопаузального перехідного періоду. n=60 (VAC – 30, бромокриптин – 30 учасниць)	VAC у таблетках (Мастодинон® 4/40 мг, 1 раз на добу) або бромокриптин (1,25 мг, двічі на добу). Тривалість лікування: 24 тижні. Методи оцінки ефективності: менструальний календар, ВАШ (для оцінки масталгії), УЗД, визначення РП
Основні результати		Небажані явища (НЯ)	
РКД (всього 4)			
Інтенсивність болю швидше зменшувалася при лікуванні VAC, ніж при застосуванні вітаміну Е. Через 5 місяців пацієнтки з обох груп відчували тільки незначну болючість МЗ (0,4 бала за ВАШ). РП суттєво не змінилися в групі VAC, але значно підвищилися в групі вітаміну Е		Не було зареєстровано серйозних НЯ	
Після лікування в обох групах значно знизилися середні РП. Між групами не було виявлено статистично значущої різниці. В обох групах суттєво знизилася частота всіх захворювань, які враховувалися дослідниками. У групі застосування VAC спостерігалася краща клінічна відповідь на лікування масталгії		У групі VAC не було зареєстровано НЯ. НЯ у групі бромокриптину: головний біль (21%), нудота (15,8%), закрепи (12,3%)	
VAC зменшував інтервали між менструаціями та покращував контроль нерегулярних неменструальних кровотеч у пацієнток із олігоменореєю. При лікуванні VAC інтенсивність болю в МЗ зменшувалася більш суттєво, ніж при застосуванні полівітамінів, зі статистично значущою різницею. РП значно знижувалися в групі VAC, але не змінювалися при застосуванні полівітамінів		Не повідомляється	
Після лікування в обох групах спостерігалася значне зниження середніх РП. Між групами не було статистично значущої різниці. Зменшення частоти тяжкої масталгії в групі VAC (з 92% до 37%) суттєво не відрізнялося від зниження частоти в групі бромокриптину (з 92% до 47%)		2 легкі НЯ в групі застосування VAC (симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, свербіж шкіри). НЯ виникали частіше при лікуванні бромокриптином: 2 пацієнтки мали НЯ тяжкого ступеня (блювання, головний біль, зниження апетиту і тахікардія); 6 пацієнток мали НЯ середнього ступеня тяжкості (головний біль та зниження артеріального тиску); 10 пацієнток мали НЯ легкого ступеня тяжкості (нудота, сухість у роті та запаморочення)	

Оновлені об'єднані результати аналізу також демонструють перевагу VAC. На рисунку 4 показано воронкоподібну діаграму з результатами цього аналізу. Діаграма зверху виглядає симетричною, але при малій кількості досліджень неможливо провести її формальну перевірку на асиметрію, щоб виявити систематичні помилки, пов'язані з публікацією переважно позитивних результатів випробувань.

Оцінка ризику систематичних помилок

На рисунку 5 наведено короткий підсумок результатів оцінки ризику систематичних помилок у 17 РКД. У всіх представлених дослідженнях немає даних про ймовірність

систематичних помилок при отриманні результатів, що становлять інтерес (біль у МЗ і РП), за допомогою методів, які використовувалися в цих випробуваннях. Ризик систематичної помилки, пов'язаної з виходом учасниць із дослідження, дуже високий у роботі Turner і Mills [17], оскільки в цьому випробуванні протягом етапу подальшого спостереження дослідники втратили контакт із 63,8% учасниць. У 7 дослідженнях ризик систематичної помилки, пов'язаної з виходом учасниць із дослідження, невідомий через недостатню кількість інформації про частку пацієнток, які припинили свою участь, і неякісну обробку відсутніх даних. Ризик систематичної помилки через недостатнє засліплення даних (систематична

ЗАРУБЕЖНІ ІСЛІДОВАНИЯ

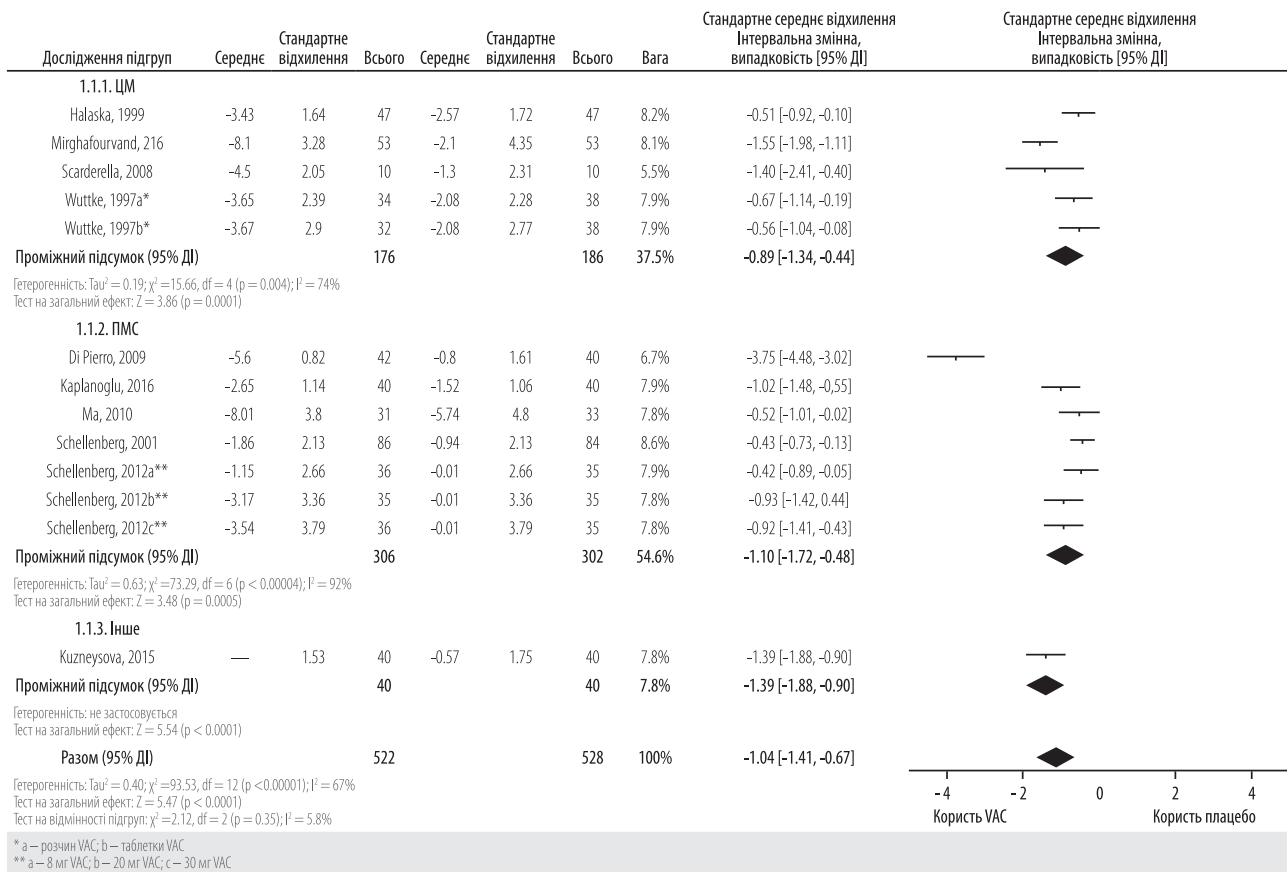


Рисунок 2. Результати аналізу 1: ефективність VAC у порівнянні з плацебо при лікуванні ЦМ, форест-діаграма (■ – оцінка розміру ефекту; ◆ – об'єднані результати)

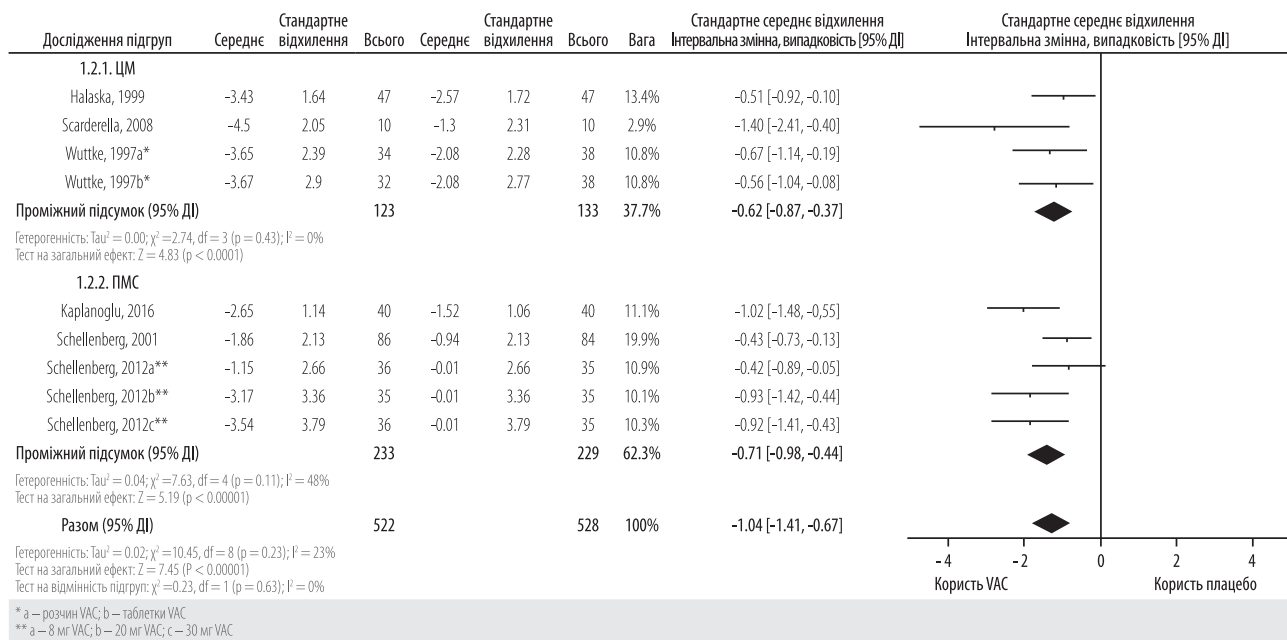


Рисунок 3. Результати аналізу 2: ефективність VAC у порівнянні з плацебо при лікуванні ЦМ, форест-діаграма (■ – оцінка розміру ефекту; ◆ – об'єднані результати)

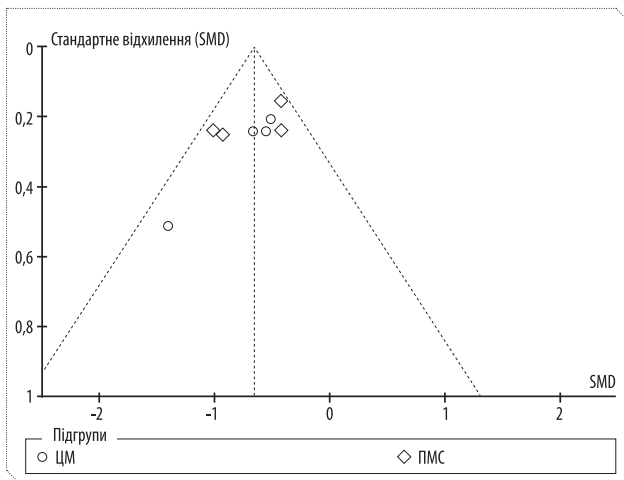


Рисунок 4. Воронкоподібна діаграма з результатами аналізу 2

помилка, пов'язана з проведенням дослідження та отриманням результатів) був оцінений як високий у 7 дослідженнях (переважно з відкритим дизайном). Було встановлено, що 3 дослідження мали високий ризик систематичної помилки при розподілі учасниць, зокрема, в одному з них (Kaplanoglu і Aban [26]) під час призначення лікування використовувався нерандомізований підхід. Щодо інших систематичних помилок, то є висока ймовірність їх наявності в дослідженнях Schellenberg [18] та Turner і Mills [17] – через потенційний конфлікт інтересів і використання не повністю нейтрального плацебо. У більшості досліджень немає достатньо інформації про фінансування та про конфлікт інтересів, щоб можна було виключити потенційні суб'єктивні помилки. Загалом у всіх дослідженнях є ризик наявності систематичних помилок.

ОБГОВОРЕННЯ

Наявні докази підтверджують ефективність VAS при лікуванні ЦМ. Результати цього огляду узгоджуються з кількома попередніми оглядами. Wuttke та співавт. [3] у 2003 р. висловили припущення, що дофамінергічні сполуки у складі VAS можуть полегшити передменструальну масталгію. Carmichael [1] у 2008 р. проаналізував три РКД і два когортні дослідження та підтвердив ефективність застосування VAS при ЦМ.

Новіший і масштабніший огляд Seidlova-Wuttke і Wuttke [38] підтвердив як фармакологічні, так і клінічні ефекти VAS у полегшенні передменструальних симптомів, в тому числі масталгії та латентної гіперпролактинемії. Систематичний огляд РКД, виконаний Van Die та співавт. [4] з метою оцінки впливу VAS на порушення репродуктивної функції в жінок, також підтвердив його ефективність при лікуванні ПМС, передменструального дисфоричного розладу та латентної гіперпролактинемії з масталгією. Наш огляд є першим систематичним оглядом з акцентом на оцінку ефективності VAS при лікуванні ЦМ і першим систематичним оглядом, в якому оцінюється розмір ефекту VAS при зменшенні інтенсивності болю в МЗ.

Хоча більшість включених в цей огляд досліджень проводилися за участю жінок репродуктивного віку з регулярними МЦ, VAS також виявився ефективним у підлітків [19, 35], жінок у перименопаузальний період [36], жінок, які мали порушення МЦ [35] або вживали комбіновані оральні контрацептиви [33]. Проте необхідно провести більше досліджень, щоб підтвердити ефективність VAS у цих групах пацієнток із ЦМ.

	генерація випадкової послідовності (упередженість відбору)	Приховування розподілу (упередженість відбору)	Засліпленість учасників і персоналу (упередженість відбору)	Засліпленість оцінки результатів (упередженість відбору)	Неповнота даних, включених в оцінку	Повнота звіту (упередженість відбору)	Інші упередженості
Atmaca 2003	+	?	+	+	+	+	?
Di Piero 2009	?	?	+	?	+	+	?
Halaska 1998	?	?	+	+	+	+	?
Kaplanoglu 2016	-	-	-	-	?	+	?
Kilicbag 2004	?	?	-	-	?	+	?
Kulagina 2016	?	?	-	-	?	+	?
Kuznetsova 2015	?	?	-	-	+	+	?
Ledina 2011	?	?	-	-	?	+	?
Ma 2010	+	+	+	+	+	+	?
Mirghafourvand 2016	+	+	+	+	+	+	?
Scardarella 2008	-	-	-	-	?	+	?
Schellenberg 2001	+	+	+	+	+	+	?
Schellenberg 2012	+	+	+	+	+	+	-
Suturina 2011	-	-	-	-	?	+	?
Turner 1993	+	+	+	+	-	+	-
Wuttke 1997	+	?	+	+	+	+	?
Zamani 2012	+	+	+	+	?	+	?

Рисунок 5. Короткий підсумок оцінки ризику систематичних помилок.

Висновки авторів цього огляду щодо ризику кожної систематичної помилки в кожному проаналізованому РКД (+ – низький ризик; - - високий ризик; ? – ризик невідомий)

Стандартна тривалість терапії VAS становить 3 місяці, незважаючи на те що ефекти можуть з'явитися вже з першого місяця лікування. Вважається, що інтенсивність болю в МЗ з часом зменшується і суттєво знижується до кінця третього місяця терапії. Проте існують дані, що для закріплення терапевтичного ефекту краще застосовувати VAS протягом 6 місяців і довше [16, 22]. Крім того, жінки з порушеннями МЦ можуть потребувати тривалішого лікування VAS [35]. Для

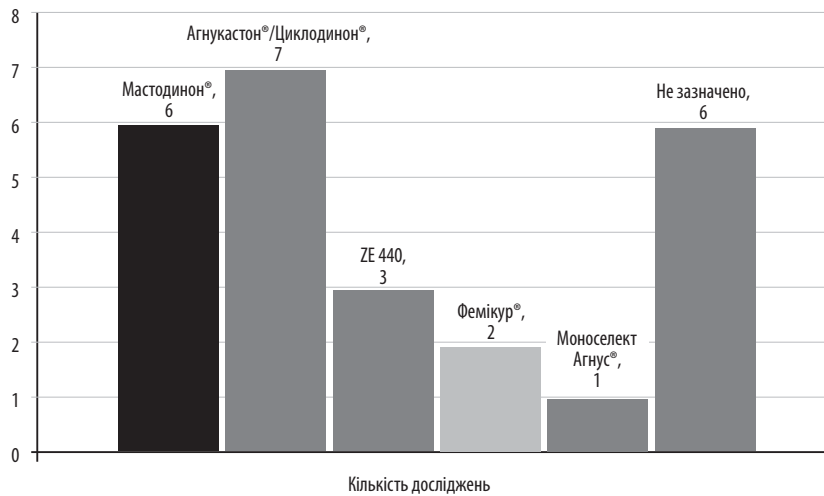


Рисунок 6. Назви комерційних препаратів VAS та частота їх застосування у включених в цей огляд дослідженнях

вивчення тривалої терапії VAS (довше 3 місяців) необхідні подальші дослідження.

На рисунку 6 наведені назви комерційних препаратів і частота їх застосування у вибраних дослідженнях. Таблиця 4 містить інформацію про вміст VAS у цих препаратах. Дані препарати дуже відрізняються між собою за способом виділення діючої речовини, розчинниками, концентрацією діючої речовини і стандартизованим вмістом агнузиду чи кастицину. Добова доза 20–40 мг сухого екстракту плодів VAS – це низькі дози препарату, які зазвичай застосовуються в Німеччині [2]. З іншого боку, лікарі в англійських країнах, таких, як Велика Британія та Австралія, зазвичай призначають пацієнтам із ЦМ або ПМС значно більшу дозу – від 200 до 500 мг/добу [2], як описано в дослідженні Turner і Mills [17]. Для порівняння ефективності в лікуванні ЦМ різних доз VAS і різних лікарських форм препарату необхідні додаткові дослідження.

Крім того, зазначимо, що і Мастодинон®, і Циклодинон® (також відомий під торговою назвою Agnicaston®) є препаратами однієї компанії («Біонорика СЕ»). Із 25 вибраних нами досліджень 13 (52%) проводилися з використанням препаратів VAS, виготовлених цією компанією. ZE 440 – це ще один комерційний препарат, який був представлений у трьох включених у систематичних оглядах дослідженнях (12%). Оцінка розміру ефекту в дослідженнях, відібраних за нашими строгими критеріями (рис. 3), була проведена за результатами лікування пацієнок препаратами Мастодинон® або Циклодинон® (підгрупа ЦМ) і ZE 440 (підгрупа ПМС). Це може обмежувати узагальненість наших висновків. У зв'язку з невідомим або високим ризиком систематичних

помилко у більшості досліджень для підтвердження отриманих результатів необхідні РКД з кращим дизайном і меншою ймовірністю помилок, в яких мають застосовуватися інші стандартизовані препарати екстракту VAS.

Хоча ВАШ є адекватним способом оцінки відчуття пацієнтками зменшення інтенсивності болю [39], ретроспективний підхід, при якому жінок просять згадати та описати біль у МЗ під час клінічних консультацій, може бути недостовірним через мінливий і суб'єктивний характер симптому та може призводити до появи систематичних помилок, пов'язаних зі згадуванням [40]. Краще вести щоденник для оцінки болю. У кількох дослідженнях для оцінки інтенсивності симптомів використовувався щоденник болю, але варіації методології виключають можливість будь-якого конструктивного порівняння [9, 12, 19, 35]. У майбутніх дослідженнях для визначення ефективності лікування необхідно використовувати і ретроспективну оцінку симптомів за ВАШ, і проспективне ведення щоденника болю, такого, як Кардіфська шкала оцінки болю або її вдосконалені варіанти [41, 42]. Результати повинні включати не тільки зміни інтенсивності болю, але й його тривалість протягом кожного МЦ, а також частку пацієнок, в яких інтенсивність болю зменшилася на 50%, щоб можна було зробити порівняння й аналіз даних різних досліджень.

VAS – це безпечний препарат, і при його застосуванні в усіх включених у систематичні огляди дослідженнях виникали тільки легкі та оборотні небажані явища. Ці дані узгоджуються з висновками систематичних оглядів побічних реакцій VAS, повідомленими Daniele та співавт. [43], а також з результатами інших систематичних оглядів VAS

Таблиця 4

Комерційні препарати VAS, що застосовувалися у включених в цей огляд дослідженнях

Назва препарату	Вміст екстракту вітекса священного в добовій дозі
Мастодинон®	Еквівалентно 32,4 мг сухого екстракту в 53% спиртовому розчині
Агнукастон®/Циклодинон®	4,0/40 мг сухого етанолового (70%) екстракту VAS BNO 1095, що відповідає 40 мг нативного екстракту
ZE 440	Варіанти по 8, 20 і 30 мг нативного екстракту, з масовою часткою етанолу 60% (співвідношення етилового розчинника й екстракту становить 6–12:1), препарат має стандартизований вміст кастицину
Фемікур® N	3,2–6,0 мг сухого екстракту VAS (співвідношення етилового розчинника й екстракту становить 6,7–12,5:1), що відповідає 40 мг лікарської рослинної сировини
Моноселект Агнус®	4,0 мг стандартизованого екстракту (60% етаноловий екстракт VAS, відтитрований вміст агнузиду – 0,5%)

[1, 3, 4, 44, 45]. Якщо врахувати високу частоту побічних реакцій при застосуванні бромокриптину (28% пацієнток мали головний біль, 23% – порушення МЦ, 20% – нудоту, 8% – збільшення маси тіла) [46], то VAS є більш привабливим варіантом лікування, який має таку саму ефективність і може допомогти уникнути високої частоти припинення терапії, що спостерігається при застосуванні бромокриптину. Відтак застосування VAS потрібно популяризувати як першу лінію лікування ЦМ.

Проведений мета-аналіз має певні обмеження, зазначені в цьому дослідженні. По-перше, в деяких відібраних нами дослідженнях було виявлено високий ризик систематичних помилок при проведенні рандомізації та засліплення (мова йде про публікації Scaldarella та співавт. [11] і Kaplanoglu та Aban [26]). Такі методологічні недоліки можуть впливати на достовірність підсумкових результатів мета-аналізу.

По-друге, більшість включених в аналіз досліджень мають невеликий розмір вибірки ($n < 50$), тому наш мета-аналіз може мати так званий ефект малих досліджень, адже саме в малих випробуваннях зазвичай виявляють більші переваги досліджуваного лікування.

По-третє, кількість досліджень, включених у цей мета-аналіз, невелика. А щоб гарантувати достовірність статистичного аналізу при використанні моделі з випадковими ефектами, потрібна велика кількість підходящих досліджень. Крім того, мала кількість досліджень також не дозволила виявити систематичні помилки, пов'язані з публікацією переважно

позитивних результатів випробувань. Тому читачі повинні з обережністю трактувати результати цього мета-аналізу.

ВИСНОВОК

Дані 17 РКД і 8 НРД демонструють ефективність застосування VAS для зменшення інтенсивності болю в МЗ з помірним розміром ефекту. Ефективність VAS така сама, як і медикаментозної терапії ЦМ, але при використанні препарату виникає менша кількість побічних ефектів, що робить VAS перспективним варіантом лікування ЦМ. Незважаючи на це, необхідні подальші РКД з кращим дизайном і більшою кількістю методів оцінки ефективності для дослідження оптимальної тривалості лікування, уточнення ефективності різних доз препарату та підтвердження отриманих результатів при застосуванні різних стандартизованих екстрактів VAS, а також у різних підгрупах пацієнток із ЦМ.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Дане дослідження не отримало ніяких спеціальних грантів від будь-яких фінансових організацій з державного, комерційного чи некомерційного секторів.

Оригінал статті та список літератури можна знайти за адресою: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2019.7770>

Психоемоційний стан жінок з внутрішньопечінковим холестаазом вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій

О.Г. Бойчук¹, Т.В. Коломійченко², Н.Е.Н. Ебає¹

¹Івано-Франківський національний медичний університет

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Можна припустити погіршення психоемоційного стану та зниження якості життя у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) з внутрішньопечінковим холестаазом вагітних (ВПХВ), проте наукової інформації з цього питання не знайдено.

Мета дослідження: оцінювання психоемоційного стану жінок з ВПХВ після застосування ДРТ.

Матеріали та методи. Обстежено 40 вагітних після ДРТ з проявами ВПХВ (основна група) і 40 – без проявів ВПХВ (група порівняння). Оцінювали: наявність синдрому вегетативної дисфункції (за А.М. Вейном, 1998); якість сну, особливості засинання і пробудження (А.М.Вейн, Я.И. Левин, 1998); рівень тривожності за допомогою тесту Ч.Д. Спілбергера у модифікації Ю.Л. Ханіна (1976); наявність і вираженість депресії за шкалою Бека; якість життя за опитувальником SF-36. Отримані дані оброблені методами варіаційної статистики.

Результати. У вагітних після ДРТ з ВПХВ сумарна кількість балів за опитувальником А.М. Вейна у 3,5 разу перевищує порогове значення, яке становить 15 балів (медіана 52 [45;60] бали проти 36 [28; 45] балів за відсутності ВПХВ; $p<0,05$). Вісімдесят відсотків цих жінок відзначали розлади сну. Частота суттєвих порушень якості сну становить 37,5%. Пацієнтки демонструють вищий медіанний рівень як особистісної, так і ситуаційної тривожності (тест Спілбергера–Ханіна). Прояви депресії (шкала Бека) спостерігаються у 55,0% пацієнток основної групи проти 27,5% – у групі порівняння ($p<0,05$). Жінки з ВПХВ нижче оцінюють свою якість життя як за шкалами фізичного, так і психологічного здоров'я. Зниження інтегрального показника фізичного здоров'я (70 [58; 89] проти 84 [75;92]; $p<0,05$) є відображенням фізичного дискомфорту, пов'язаного з ВПХВ.

Заключення. Жінки з ВПХВ після застосування ДРТ потребують визначення вегетативного та психоемоційний стану, корекції виявлених порушень для нормалізації якості їхнього життя і досягнення позитивних перинатальних результатів.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, внутрішньопечінковий холестааз вагітних, синдром вегетативної дисфункції, тривожність, депресія, якість життя.

Psycho-emotional state of women with intrahepatic cholestasis of pregnant women after the use of assisted reproductive technologies

O.G. Boychuk, T.V. Kolomiichenko, N.E.N. Ebae

We can assume a deterioration in the psychoemotional state and a decrease in the quality of life in women after assisted reproductive technologies (ART) with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), but no scientific information was found on this issue.

The objective: to assess the psychoemotional state of pregnant women with ICP after using ART.

Materials and methods. We examined 40 pregnant women after ART with the manifestations of ICP (main group) and 40 – without the manifestations of ICP (comparison group). The presence of vegetative dysfunction syndrome was assessed (according to A.M. Wayne); quality of sleep, especially falling asleep and waking up (A.M. Vein, Yu.I. Levin); anxiety level using the test Spielberg in the modification by Hanin; the presence and severity of depression on the Beck scale; quality of life according to the questionnaire SF-36. The data were processed by methods of variation statistics.

Results. In pregnant women after ART with ICP, the total number of points on the A.M. Vein questionnaire is 3.5 times higher than the threshold value of 15 points (median 52 [45, 60] points versus 36 [28; 45] points in the absence of ICP, $p<0,05$). 80.0% of these women reported sleep disorders. The incidence of significant sleep quality disturbances is 37.5%. Patients demonstrate a higher median level of both personal and situational anxiety. Manifestations of depression were noted in 55.0% patients against 27.5% in the comparison group ($p<0.05$). Women with ICP have lower ratings for their quality of life, both on physical and psychological health scales. The decrease in the integral indicator of physical health (70 [58; 89] versus 84 [75; 92], $p<0.05$) is a reflection of the physical discomfort associated with ICP.

Conclusions. After using ART, women with ICP need to assess the vegetative and psychoemotional state, correct the revealed disorders to normalize the quality of life, and achieve positive perinatal outcomes.

Keywords: assisted reproductive technologies, intrahepatic cholestasis of pregnancy, vegetative dysfunction syndrome, anxiety, depression, quality of life.

Психоемоциональное состояние женщин с внутриспеченочным холестаазом беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий

А.Г. Бойчук, Т.В. Коломийченко, Н.Э.Н. Эбаэ

Можно предположить ухудшение психоемоционального состояния и снижение качества жизни у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с внутриспеченочным холестаазом беременных (ВПХБ), однако научной информации по этому вопросу не найдено.

Цель исследования: оценка психоемоционального состояния женщин с ВПХБ после применения ВРТ.

Материалы и методы. Обследовано 40 беременных после ВРТ с проявлениями ВПХБ (основная группа) и 40 – без проявлений ВПХБ (група сравнения). Оценивали наличие синдрома вегетативной дисфункции (по А.М. Вейну); качество сна, особенности засыпания и пробуждения (А.М. Вейн, Я.И. Левин, 1998); уровень тревожности с помощью теста Ч.Д. Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина; наличие и выраженность депрессии по шкале Бека; качество жизни по опроснику SF-36. Полученные данные обработаны методами вариационной статистики.

Результаты. У беременных после ВРТ с ВПХВ суммарное количество баллов по опроснику А.М.Вейна в 3,5 раза превышает пороговое значение, которое составляет 15 баллов (медиана 52 [45, 60] балла против 36 [28; 45] баллов при отсутствии ВПХВ; $p < 0,05$). Восемьдесят процентов этих женщин отмечали расстройство сна. Частота существенных нарушений качества сна составляет 37,5%. Пациентки демонстрируют более высокий медианный уровень как личностной, так и ситуативной тревожности (тест Спилберга–Ханина). Проявления депрессии наблюдаются у 55,0% пациенток против 27,5% – в группе сравнения ($p < 0,05$). Женщины с ВПХВ ниже оценивают свое качество жизни как по шкалам физического, так и психологического здоровья. Снижение интегрального показателя физического здоровья (70 [58; 89] против 84 [75; 92]; $p < 0,05$) является отражением физического дискомфорта, связанного с ВПХВ.

Заключение. Женщины с ВПХВ после применения ВРТ нуждаются в оценке вегетативного и психоэмоционального состояния, коррекции выявленных нарушений для нормализации качества жизни и достижения положительных перинатальных исходов.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, внутривеночный холестаз беременных, синдром вегетативной дисфункции, тревожность, депрессия, качество жизни.

Внутрішньопечінковий холестаз вагітних (ВПХВ) – найбільш поширена патологія печінки, характерна для вагітності, і яку деякі дослідники вважають однією з форм гестозу. Проявляється свербінням і підвищенням концентрації жовчної кислоти у сироватці крові, як правило, розвивається у кінці II та/або III триместра і швидко зникає після пологів [8].

Частота ВПХВ з невизначених причин суттєво відрізняється у різних регіонах світу і коливається від значень менше 1% до 27,6%, яку відзначено в індіанців Чилі. У США даний показник становить від 0,32% до 5,6% за рахунок переважно латиноамериканського населення. У Європі показник захворюваності 1,2% до 1,5% – у Скандинавії. Захворювання частіше діагностують у зимові місяці [7].

До факторів ризику належать:

- багатоплідна вагітність,
- хронічні захворювання печінки,
- ВПХВ при попередніх вагітностях,
- сімейний анамнез з ВПХВ,
- ятрогенні причини,
- пізній репродуктивний вік матері,
- вагітність після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

При ВПХВ в анамнезі частота виникнення патології зростає до 45–90% [5, 7].

При ВПХВ фіксують наступні акушерські і перинатальні ускладнення:

- передчасні пологи (4–12%),
- зростання частоти застосування кесарева розтину (до 36%),
- підвищений ризик внутрішньоутробної загибелі плода,
- потрапляння меконію у навколоплідні води,
- респіраторний дистрес-синдром у новонародженого [1, 2, 6].

Їх діагностують навіть при безсимптомному перебігу захворювання [9].

Основні скарги – свербіж різної інтенсивності, поява жовтяниці, неприємні відчуття тяжкості у правому підребер'ї, диспепсичні явища (нудота, гіркота у роті, печія, зниження апетиту), здуття живота, нерідко виявляють порушення випорожнення й астеновегетативні прояви (пригнічений настрій, стомованість, поганий сон, запаморочення) [5, 7, 8].

Завдяки все більш поширеному застосуванню ДРТ, щорічно збільшується кількість індукованих вагітностей. Вагітних після ДРТ відносять до групи ризику щодо виникнення акушерських і перинатальних ускладнень, зокрема і за наявності ВПХВ. Це зумовлено як негативним впливом самих технологій та старшим віком жінок, так і супутніми соматичними станами, серед яких певне місце посідає ендокринна та гепатобіліарна патологія. Для жінок з безплідністю, а особливо тих, що мають тривалий негативний досвід її лікування та/або перинатальні втрати в анамнезі, характерні суттєві психоемоційні розлади [4]. Можна припустити погіршення психоемоційного стану та зниження якості життя у жінок після застосування ДРТ з ВПХВ, що проявляється дискомфортом відчуттями. Проводяться окремі дослідження психоемоційного стану у жінок з безплідністю та вагітних після

застосування ДРТ [3], проте у доступній науковій літературі інформації стосовно подібних досліджень саме у вагітних після ДРТ з ВПХВ виявлено не було.

Мета дослідження: оцінювання психоемоційного стану жінок з ВПХВ після застосування ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Комплексно обстежено 80 вагітних після програм застосування ДРТ: 40 жінок з проявами ВПХВ (основна група) і 40 жінок без проявів ВПХВ (група порівняння). До контрольної групи увійшли 50 жінок зі спонтанною вагітністю з фізіологічним перебігом.

Критеріями включення були: наявність у вагітної достовірного діагнозу внутрішньопечінкового холестазу, підтвердженого клінічними (свербіж) і лабораторними даними (підвищення концентрації жовчних кислот, трансамінази, білірубину); відсутність у вагітної інших захворювань гепатобіліарної системи, що супроводжуються синдромом внутрішньопечінкового холестазу.

У більшості (62,5%) пациенток основної групи діагноз ВПХВ встановлено після 30 тиж вагітності, в інших (37,5%) – від 24 до 30 тиж. Деякі пацієнтки (27,5%) відзначали короткочасні епізоди проявів ВПХВ до 24 тиж вагітності. У 7 (17,5) жінок ВПХВ мав тяжкий перебіг (нестерпний свербіж з порушеннями загального стану, жовтяниця, значне підвищення рівня жовчних кислот, суттєві зміни інших лабораторних показників).

Наявність синдрому вегетативної дисфункції (СВД) встановлювали за анкетуванням за А.М. Вейном (1998) з оцінюванням у балах вегетативних симптомів (11 показників). Наявність СВД діагностують у разі суми балів ≥ 15 .

Проводили оцінювання якості сну, особливостей засинання і пробудження (А.М. Вейн, Я.И. Левин, 1998) за таблицею, яка містить 6 запитань, з бальною оцінкою значень 1–5 (відсутність порушень сну – сума балів > 22 , легкі порушення – 18–22 бали, суттєві порушення – < 18 балів).

Психологічний феномен тривожності досліджували за допомогою тесту Ч.Д. Спілберга у модифікації Ю.Л. Ханіна (1976). Опитувальник складається з 20 висловлювань, які належать до тривожності як стану (реактивна або ситуативна тривожність) і з 20 висловлювань на визначення тривожності як диспозиції, особливості особистості. Сумарний результат за кожною зі шкал знаходиться у діапазоні від 20 до 80 балів. Під час інтерпретації показників застосовували наступні орієнтовні оцінки тривожності: до 30 балів – низька, 31–44 бали – помірна, 45 і більше балів – висока.

Для оцінювання наявності і вираженості депресії використовували шкалу депресії Бека, яка містить 21 групу тверджень, що відображають особливості розумової, емоційної і тілесної сфери психіки людини. Респондент обирає у групі одне твердження, що найкраще відповідає його самопочуттю у даний момент (останні 2 тиж). Відповіді А, Б, В і Г оцінюють відповідно у 0, 1, 2 і 3 бали. Сума отриманих балів трактується так:

- 0–4 бали – депресія відсутня;
- 5–7 балів – легка депресія;

Частота симптомів СВД у вагітних після застосування ДРТ залежно від наявності ВПХВ

Симптом СВД	Основна група, n=40		Група порівняння, n=40		Контрольна група, n=50	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Схильність під час хвилювання до почервоніння або збліднення обличчя	11	27,5 ^{**}	6	15,0	5	10,0
Оніміння або похолодіння пальців, стоп	14	35,0 [*]	10	25,0	9	18,0
Зміна забарвлення пальців, стоп	5	12,5	2	5,0	2	4,0
Підвищена пітливість	24	60,0 ^{**}	9	22,5	8	16,0
Відчуття серцебиття, завмирання, зупинки серця	23	57,5 ^{**}	14	35,0 [*]	9	18,0
Відчуття утруднення дихання, нестачі повітря, підвищена частота дихання	20	50,0 ^{**}	11	27,5 [*]	4	8,0
Порушення функції травлення, схильність до закрепів, проносів, здуття живота, біль	29	72,5 ^{**}	16	40,0 [*]	11	22,0
Непритомність у задушливому приміщенні, при хвилюванні, тривалому перебуванні на ногах	19	47,5 ^{**}	13	32,5 [*]	3	6,0
Напади головного болю (дифузний біль, біль половини голови, стискаючий або пульсівний)	30	75,0 ^{**}	17	42,5 [*]	8	16,0
Зниження працездатності, швидка втомлюваність	26	65,0 ^{**}	16	40,0 [*]	10	20,0
Порушення сну (труднощі засинання, поверхневий, неглибокий сон з частими пробудженнями, почуття недосипу, втоми при пробудженні вранці)	32	80,0 ^{**}	14	35,0 [*]	5	10,00

Примітки: * – різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$); ^ – різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння ($p < 0,05$).

- 8–15 балів – середній рівень депресії;
- ≥ 16 балів – високий рівень депресії.

Для визначення якості життя використано опитувальник SF-36, що має 3 рівні: 36 запитань, згрупованих у вісім шкал по 2–10 запитань («Фізичне функціонування»; «Рольова діяльність, зумовлена фізичним станом»; «Інтенсивність тілесного болю»; «Загальний стан здоров'я»; «Життєздатність»; «Соціальне функціонування»; «Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом»; «Психічне здоров'я»), 2 сумарних показники, що об'єднують шкали. Отримані за кожною шкалою бали трансформують таким чином, щоб максимальний бал, який відповідає повному психічному здоров'ю, становив 100 балів. На перетворених за допомогою Z-оцінок 8 шкалах розраховують також 2 узагальнені показники фізичного і психологічного компонентів здоров'я (максимальна оцінка також 100 балів).

Показники кожної шкали варіюють між 0 і 100 балами. Чим вищий бал, тим вищий рівень якості життя (100 балів – повне здоров'я).

Методи описової статистики кількісних змінних включали міри центральної тенденції – медіану (Med), інтерквартильний розмах [LQ; UQ]. Категоріальні змінні представлені як абсолютне число випадків у групі та частота у відсотках – n (%). Тестування відмінностей між незалежними вибірками у разі кількісних змінних здійснювали за допомогою рангового критерію Манна–Уїтні, а в разі категоріальних змінних – за допомогою точного критерію Фішера. Під час проведення статистичного аналізу розраховували рівень значущості (p), критичним вважали рівень 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз анкетування респонденток за опитувальником О.М. Вейна засвідчив, що навіть фізіологічна вагітність супроводжується змінами вегетативного статусу. Сумарна кількість балів у жінок усіх груп перевищувала порогове значення (15 балів), проте найвищу інтегральну оцінку отримали вагітні

після застосування ДРТ з ВПХВ – 52 [45;60] бали проти 36 [28; 45] балів у групі порівняння та 24 [16; 32] бали у жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Аналіз частоти симптомів СВД (табл. 1) демонструє, що в основній групі вагітних вона суттєво вища щодо контрольної групи практично за всіма показниками. Найвищою за наявності ВПХВ виявилась частота розладів сну (80,0% проти 35,0% та 10,0% у групі порівняння та контрольній групі відповідно; $p < 0,05$). Дуже високою (достовірно вищою, як щодо групи без ВПХВ, так і щодо жінок зі спонтанною вагітністю) була частота:

- нападів головного болю (75,0%),
- порушення функції травлення (72,5%),
- зниження працездатності,
- швидкої втомлюваності (65,0%),
- підвищеної пітливості (60,0%),
- відчуття серцебиття, завмирання, зупинки серця (57,5%),
- відчуття утруднення дихання, нестачі повітря (50,0%).

Ураховуючи, що під час анкетування за опитувальником А.М. Вейна переважна більшість (80,0%) респонденток з ВПХВ відзначила розлади сну, додатково було проведено оцінювання якості сну, особливостей засинання і пробудження (А.М. Вейн, Я.И. Левин, 1998). Більше третини вагітних (37,5%) основної групи набрали за зазначеним опитувальником менше 18 балів, що відповідає суттєвим порушенням якості сну (мал. 1), тоді як у групах порівняння і контролю кількість таких жінок була меншою майже у 4 і 10 разів – 10,0% та 4,0% відповідно ($p < 0,05$). Переважна більшість (78,0%) жінок контрольної групи оцінила якість свого сну як нормальну, натомість у групі порівняння нормальний сон мала майже половина жінок (47,5%), а в основній групі – лише чверть (25,0%).

Здатність організму людини до адаптивних реакцій на зовнішні та внутрішні стресові подразники, хронічний стрес зумовлена особистісними характеристиками, зокрема рівнем тривожності. Шкала реактивної і особистісної тривожності Спілбергера у модифікації Ю.Л. Ханіна (1976) є єдиною методикою, яка дозволяє диференційовано вимірювати тривожність і як властивість особистості і як стан.

Таблиця 2

Рівень тривожності (за шкалою Спілбергера–Ханіна) у вагітних після програм ДРТ залежно від наявності ВПХВ, Med [LQ; UQ]

Тривожність	Основна група, n=40	Група порівняння, n=40	Контрольна група, n=50
Особистісна	56 [44; 66]*	42 [33; 52]	38 [32; 47]
Ситуативна	60 [48; 70]* ^	46 [36; 54]	42 [32; 48]

Примітки: * – різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи (p<0,05); ^ – різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння (p<0,05).

Таблиця 3

Оцінка ЯЖ пацієнток, Me [Q1–Q3] (у балах)

Шкала SF-36	Основна група, n=40	Група порівняння, n=40	Контрольна група, n=50
Фізична діяльність	84 [76; 92]	92 [85; 96]	95 [90; 100]
Роль фізичних обмежень життєдіяльності	94 [60; 98]	98 [78; 96]	98 [85; 100]
Суб'єктивна оцінка болю	80 [64; 92]*	90 [75; 95]	94 [80; 100]
Загальне здоров'я	62 [50; 72]**^	80 [70; 86]*	92 [88; 96]
Життєздатність	56 [40; 70]* ^	70 [62; 86]*	88 [70; 90]
Соціальна діяльність	76 [62; 88]* ^	90 [73; 100]	96 [78; 100]
Роль емоційних обмежень життєдіяльності	78 [56; 98]* ^	94 [68; 96]	98 [72; 100]
Психологічне здоров'я	68 [48; 76]*	74 [64; 90]*	86 [70; 94]
Фізичний компонент здоров'я	70 [58; 89]* ^	84 [75; 92]	92 [87; 98]
Психологічний компонент здоров'я	72 [60; 85]*	80 [67; 88]	86 [76; 94]

Примітки: * – різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи (p<0,05); ^ – різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння (p<0,05); ЯЖ – якість життя.

За результатами тестування встановлено, що у жінок основної групи тривожність як особистісна риса індивідууму достовірно вища стосовно показника здорових жінок (табл. 2). Також вище бальна оцінка реактивної (ситуативної) тривожності у даний момент часу, яка достовірно відрізняється від результату самооцінювання і показника жінок групи порівняння і вагітних контрольної групи.

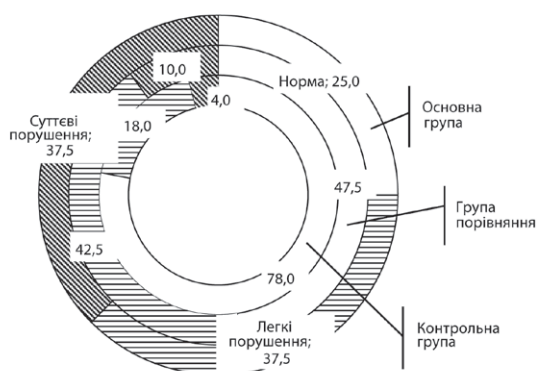
Дуже висока тривожність (оцінка більше 50 балів) особистісної і реактивної тривожності відзначена більш ніж у половини (57,5%) опитуваних основної групи (проти 22,5% та 4,0% відповідно у контрольній групі; p<0,05). Такий рівень супроводжується невротизмом, психоемоційними зривами. Дуже низька тривожність (менше 15 балів), яку відзначали у 10,0% пацієнток основної групи та 5,0% групи порівняння, навпаки, асоціюється з депресивними станами, низьким рівнем асоціації.

Як високий рівень, так і низький рівень тривожності часто асоціюється з депресивними станами, що й було підтверджено оцінкою за шкалою депресії Бека (мал. 2). Прояви депресії від легких до високих відзначали більш ніж у половини (55,0%) пацієнток основної групи, тоді як у групі порівняння

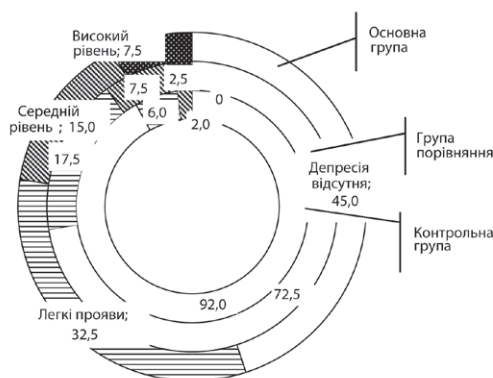
та контрольній групі таких було лише 27,5% та 8,0% жінок відповідно (p<0,05). Високий рівень депресії зафіксовано лише в основній групі та групі порівняння (7,5% та 2,5% відповідно), середній рівень депресії – у 15,0% вагітних основної групи проти 7,5% та 2,0% у групі порівняння та у контролі відповідно. У всіх групах у структурі проявів депресії переважали легкі форми (59,1% проти 62,6% та 75,0% відповідно, p<0,05).

Ураховуючи симптоматику ВПХВ, яка суттєво впливає на загальний стан вагітної, можна припустити, що виявлені вегетативні порушення, розлади сну, висока або надто низька тривожність, ознаки депресивних станів значуще знижують якість життя цих пацієнток. Для підтвердження даної гіпотези проведено тестування найбільш поширеним методом вимірювання якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, – за опитувальником SF-36 (табл. 3).

За отриманими результатами, якість життя вагітних після програм ДРТ нижча, ніж при спонтанній вагітності, хоча і в контрольній групі за деякими шкалами медіана бальної оцінки є нижчою за 90 балів. Жінки групи порівняння достовірно нижче, ніж вагітні контрольної групи, оцінили свою якість



Мал. 1. Розподіл жінок у групах залежно від наявності та вираженості розладів сну (А.М. Вейн, Я.И. Левин, 1998), %



Мал. 2. Розподіл жінок у групах за рівнем депресії (за шкалою Е. Бека), абс. число (%)

життя за деякими шкалами («Загальне здоров'я», «Життєздатність», «Психологічне здоров'я»). Аналіз інтегральних параметрів свідчить, що пацієнтки контрольної групи та групи порівняння нижче оцінюють психологічний компонент здоров'я, ніж фізичний (на 10 та 6 балів відповідно).

Суттєво нижчою щодо контрольної групи медіану оцінку якості життя отримано у вагітних після програм ДРТ з ВПХВ як за більшістю основних шкал опитувальника (окрім шкал «Фізична діяльність» та «Роль фізичних обмежень життєдіяльності»), так і за інтегральними параметрами. При цьому оцінка фізичного компонента якості життя виявилася на 2 бали нижчою, ніж психологічного. Найнижче ці вагітні оцінили свою життєздатність (56 [40; 70] проти 70 [62; 86] та 88 [70; 90] балів у жінок групи порівняння та контрольної групи відповідно; $p < 0,05$) та загальне здоров'я (62 [50; 72] проти 80 [70; 86] та 92 [88; 96] балів відповідно; $p < 0,05$). Менше 70 балів була і медіанна оцінка шкали «Психологічне здоров'я» (68 [48; 76]). Достовірно нижчий бал інтегрального показника фізичного здоров'я у пацієнток з ВПХВ (70 [58; 89] проти 84 [75; 92] та 92 [87; 98] балів у жінок групи порівняння та контрольної групи; $p < 0,05$), очевидно, є відображенням фізичного дискомфорту, пов'язаного з цією патологією.

ВИСНОВКИ

У жінок з внутрішньопечінковим холестазом вагітних (ВПХВ) після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) порушений вегетативний та психоемоційний стан, знижена якість життя.

Наявність синдрому вегетативної дисфункції характерна для всіх вагітних, однак у пацієнток з ВПХВ сумарна кількість балів за опитувальником А.М. Вейна у 3,5 рази перевищує порогове значення 15 балів (медіана 52 [45; 60] бали проти 36 [28; 45] балів за відсутності проявів внутрішньопечінкового холестаза; $p < 0,05$). При цьому переважна більшість (80,0%) цих жінок відзначила розлади сну. Частота суттєвих порушень якості сну (менше 18 балів за опитувальником А.М. Вейна, Я.И. Левина, 1998) становить 37,5%, що майже у 4 рази вище за показник групи порівняння.

Пацієнтки цієї групи демонструють вищий медіанний

рівень як особистісної, так і ситуативної тривожності (тест Спілбергера–Ханіна). Дуже високу тривожність (вище 50 балів) відзначено більш ніж у половини (57,5%) з них проти 22,5% у групі порівняння ($p < 0,05$).

Прояви депресії (шкала Бека) від легких до високих фіксують більш ніж у половини (55,0%) пацієнток проти 27,5% у групі порівняння ($p < 0,05$), причому високий рівень депресії відзначено у 7,5% проти 2,5%, середній – у 15,0% проти 7,5% жінок відповідно.

Жінки з ВПХВ вагітних нижче оцінюють свою якість життя (методика SF-36) як за шкалами фізичного, так і психологічного здоров'я. Найнижчою є кількість балів за шкалами «Життєздатність» (медіана 56 [40; 70] проти 70 [62; 86] у жінок групи порівняння; $p < 0,05$) та «Загальне здоров'я» (62 [50; 72] проти 80 [70; 86] відповідно; $p < 0,05$). Достовірно нижчий бал інтегрального показника фізичного здоров'я (70 [58; 89] проти 84 [75; 92] відповідно; $p < 0,05$) є відображенням фізичного дискомфорту, пов'язаного з цією патологією.

Отже, жінки з ВПХВ після застосування ДРТ потребують оцінювання вегетативного та психоемоційний стану, корекції виявлених порушень для нормалізації якості їхнього життя, досягнення позитивних перинатальних результатів.

Перспективи подальших досліджень. Необхідно оцінити вплив виявлених порушень на перинатальні наслідки вагітності після застосування ДРТ, ускладненої ВПХВ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Гранти. Наукове дослідження виконано у рамках НДР «Зниження частоти великих акушерських синдромів при вагітності високого ризику з позицій єдиного генезу шляхом впровадження патогенетично спрямованого комплексу профілактики та лікування» (№ держреєстрації 0118U001138), фінансувалося МОЗ України за кошти державного бюджету (за бюджетною програмою КПКВК 2301020 «Наукова і науково-технічна діяльність у сфері охорони здоров'я»).

Сведения об авторах

Бойчук Александра Григорьевна – Учебно-научный институт последипломного образования, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

ORCID ID 0000-0003-4439-3099

Коломийченко Татьяна Васильевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 954-48-63. E-mail: tanyakolom@gmail.com

ORCID ID 0000-0003-1131-3611

Эбаэ Нсан Экон Нсед – Учебно-научный институт последипломного образования, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

ORCID ID 0000-0003-4920-2984

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Arthuis C., Diguisto C., Lorphelin H. et al. 2020. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: An 8-year case-control study. *PLoS One*. 15(2):e0228213. doi: 10.1371/journal.pone.0228213.
2. Бенюк С.В., Венцьківська І.Б., Ковалюк Т.В. 2015. Холестатичний гепатоз вагітних. Наслідки для плода та новонародженого. *Перинатологія і педіатрія*. 1(61): 20-23.
3. Каминский В.В., Венцьковская И.Б., Жданович А.И., Воробей Л.И., Коломийченко Т.В. 2020. Особенности психоэмоционального состояния беременных с перинатальными потерями в анамнезе. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 11 (1): 66-74. DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2020.11.1.006>
4. Kawwass JF, Badell ML. 2018. Maternal and Fetal Risk Associated With Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol*. 132(3):763-772.
5. Козлов П.В., Самсонова И.В. 2019. Внутріпечіночний холестаза вагітних. *РМЖ. Мать и дитя*. 4: 274-279.
6. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A. et al. 2019. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 393(10174):899-909. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4
7. Ovadia C, Williamson C. 2016. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clin Dermatol*. 34(3):327-34. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.004.
8. Пальгова Л.К., Мозгова Е.В., Жесткова Н.В. и др. 2018. Болезни печени и беременность. Анализ акушерских клинических рекомендаций и собственный опыт. Часть первая. *Болезни печени, связанные с беременностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 3 (151): 105-114.
9. Успенская Ю.Б., Шептулин А.А., Кузнецова И.В. и др. 2018. Бессимптомный внутрипеченочный холестаза беременных: особенности течения, диагностики и лечения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 28(2):56-64. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-2-56-64>.

Статья поступила в редакцию 09.04.2020



Елевіт® Пронаталь – лікарський засіб
 для профілактики ризиків невиношування¹, анемії,
 гіпергомоцистеїнемії та оксидативного стресу²
 у вагітних завдяки наявності в складі заліза,
 рекомендованої³ дози фолієвої кислоти та комплексу
 антиоксидантів⁴



1. Л. В. Ткаченко, Е.А.Хомич. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе // Медицинский алфавит № 27 / 2016, том № 3: Современная гинекология. С.15-18
 2. Е.В.Мозговая, В.М.Прокопенко, Т.И.Опарина, Т.Д.Новикова. Оценка клинической эффективности витаминно-минерального комплекса для профилактики железодефицитной анемии и гестоза при беременности. Акушерство и гинекология. 2011. №4. С.89-94.
 3. Згідно з даними Наказу №417 МОЗ України добова потреба організму жінки у фолієвій кислоті, що становить 400 мкг на добу, підвищується вдвічі під час вагітності
 4. Вітаміни А, С, Е, В6, РР, цинк, мідь, марганець.
 * Згідно з результатами дослідження, проведеного компанією Nicholas Hall Group of Companies за даними 2016 року, оприлюдненими 13 квітня 2017року.

Фолати: сучасна підтримка здоров'я вагітної

М.В. Хайтович

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

Фолати (хімічні сполуки на основі фолієвої кислоти) отримали свою назву від латинського «folio» – «лист», оскільки вперше були синтезовані з листя шпинату, у яких вітамін В₉ міститься у максимальних кількостях. Як важливий кофактор у вуглецевому обміні, фолати беруть участь у найважливіших обмінних процесах в організмі, зокрема, відіграють ключову роль у синтезі нуклеотидів і реплікації ДНК.

У статті наведено інформацію щодо фізіологічної ролі фолатів, їхнього метаболізму та його генетичних аспектів. Розглянуто клінічне значення дефіциту фолатів, описано їхні джерела і дози, а також висвітлена взаємодія фолієвої кислоти та лікарських засобів.

Ключові слова: фолати, метаболізм, дефіцит фолієвої кислоти, вагітність.

Folates: Modern Pregnant Health Support

M. V. Khaitovich

Folates (folic acid-based chemical compounds) got their name from the Latin “folio” - “leaf”, since they were first synthesized from spinach leaves, in which vitamin B9 is found in maximum quantities. As an important cofactor in carbon metabolism, folates are involved in the most important metabolic processes in the body, in particular, they play a key role in the synthesis of nucleotides and DNA replication.

The article provides information on the physiological role of folates, their metabolism and its genetic aspects. The clinical significance of folate deficiency is examined, their sources and doses are described, and the interaction of folic acid and drugs is highlighted.

Keywords: folate, metabolism, folic acid deficiency, pregnancy.

Фолаты: современная поддержка здоровья беременной

Н.В. Хайтович

Фолаты (химические соединения на основе фолиевой кислоты) получили свое название от латинского «folio» – «лист», поскольку впервые были синтезированы из листьев шпината, в которых витамин В₉ содержится в максимальных количествах. Как важный кофактор в углеродном обмене, фолаты участвуют в важнейших обменных процессах в организме, в частности, играют ключевую роль в синтезе нуклеотидов и репликации ДНК.

В статье приведена информация о физиологической роли фолатов, их метаболизме и его генетических аспектах. Рассмотрено клиническое значение дефицита фолатов, описаны их источники и дозы, а также освещено взаимодействие фолиевой кислоты и лекарственных средств.

Ключевые слова: фолаты, метаболізм, дефіцит фолиевой кислоты, беременность.

Фізіологічна роль фолатів

Фолати (хімічні сполуки на основі фолієвої кислоти) отримали свою назву від латинського «folio» – «лист», оскільки вперше були синтезовані з листя шпинату, у яких вітамін В₉ міститься у максимальних кількостях. Як важливий кофактор у вуглецевому обміні, фолати беруть участь у найважливіших обмінних процесах в організмі, зокрема, відіграють ключову роль у синтезі нуклеотидів і реплікації ДНК [2].

Фолати забезпечують реакції метилювання (приєднання груп СН₃-) до різних молекул білків, гормонів, ліпідів, нейромедіаторів й інших субстратів обміну речовин. Метилювання специфічних ділянок ДНК (СрG-багатих областей в промоторі) блокує роботу гена внаслідок неможливості приєднання транскрипційного фактора і синтезу РНК [2]. Цей процес лежить в основі епігенетичної регуляції гомеостазу, онтогенезу і клітинного диференціювання. Імунна система через реакції метилювання розпізнає і пригнічує експресію чужорідних генів. Метильні групи необхідні і при детоксикації ксенобіотиків, для регенерації метіоніну і утилізації гомоцистеїну, синтезу фосфатидилхоліну, сфінгомієліну, креатину і нейромедіаторів.

Також фолати важливі для успішної інвазії трофобласта і секреції матриксних металопротеїназ.

Метаболізм фолатів

Надійшовши в організм за допомогою спеціальних переносників – транспортера PCFT (SLC46A1) і аніонообмінника RFC1 (SLC19A1) – фолати потрапляють у клітини кишечника (малюнок) [7]. В організмі фолати перетворюються в їхню відновлену форму – тетрагідрофолієву кислоту.

Продукти фолатного циклу використовуються як переносники метильної групи у відновлювальному процесі, коли реметилюється гомоцистеїн з утворенням метіоніну. Порушення даного процесу, як і нестача метіоніну, спричинює зміни хромосомної сегрегації і аномальну генну експресію.

Повноцінний обмін фолатів можливий лише за нормального функціонування ферментів фолатного циклу: метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР), метіонінсинтази і цистатіонінсинтази.

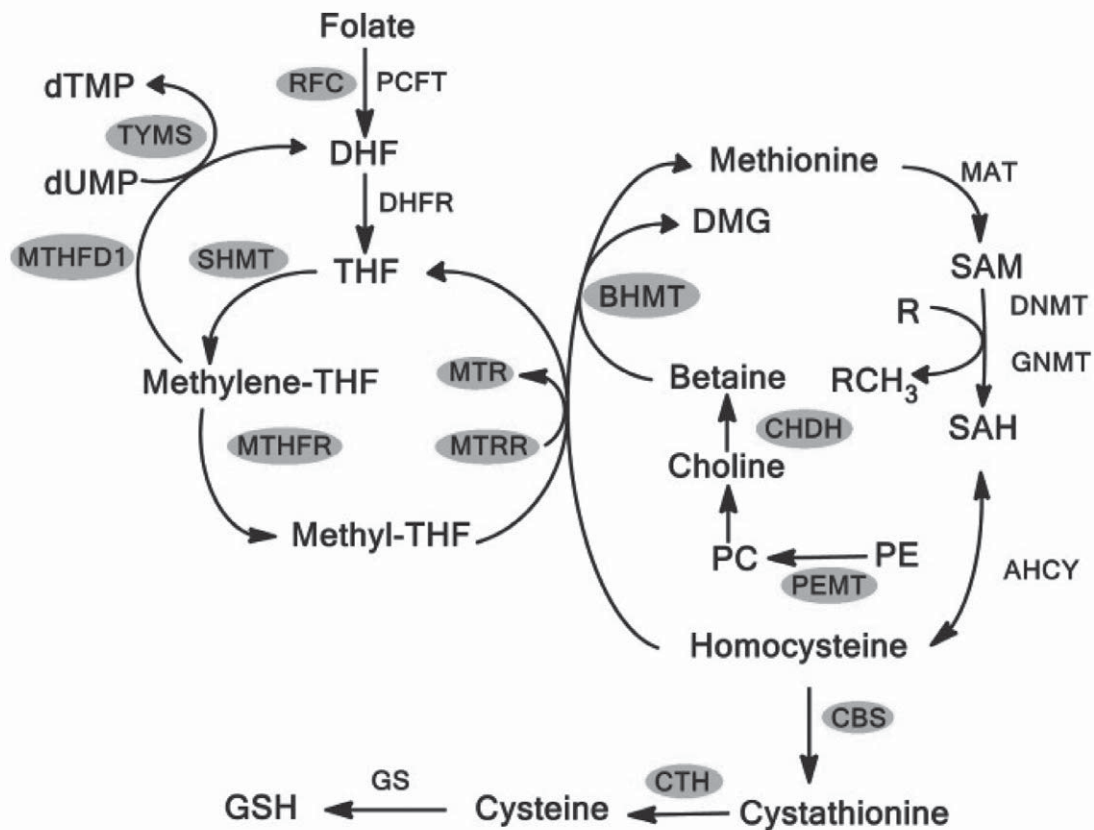
Синтетична фолієва кислота так само, як і більшість харчових фолатів, біологічно неактивна і лише за допомогою ферменту МТГФР перетворюється в активний моноглутамат 5-МТГФ.

Генетичні аспекти метаболізму фолатів

Поліморфізм С677Т гена МТГФР вважається однією із причин незрощення невральної трубки. У матерів, що мають даний варіант поліморфізму, ризик народження дітей із значеною вадою зростає на 60%. В Україні у 7% населення виявлено гомозиготну форму даного поліморфізму, тоді як у Європі – в 11,3% [1].

Доведено, що рівень гомоцистеїну достовірно підвищений у пацієток з генотипом 677ТТ за геном МТГФР та його поєднаннями з генотипами 1298AA, 66AA, 66GG та 2756GG за генами МТГФР, MTRR та MTR1. При цьому рівні фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂ у сироватці крові були зниженими [4].

Вагітні з даним генотипом потребують консультації генетика та індивідуальних підходів у попередженні дефіциту фолієвої кислоти. У близько 40% населення України виявляють гетерозиготну форму даного поліморфізму, що асоціюється зі зниженням на 35% засвоєння фолієвої кислоти.



Малюнок. RFC – reduced folate carrier; PCFT – proton coupled folate transporter; DHF – dihydrofolate; THF – tetrahydrofolate; DHFR – dihydrofolate reductase; SHMT – serine hydroxymethyltransferase; MTHFR – methylene tetrahydrofolate reductase; MTHFD1 – methylene tetrahydrofolate dehydrogenase 1; TYMS – thymidylate synthase; MTR – methionine synthase; MTRR – methionine synthase reductase; BHMT – betaine hydroxymethyl transferase; CHDH – choline dehydrogenase; PC – phosphatidylcholine; PE – phosphatidylethanolamine; PEMT – phosphatidylethanolamine N-methyltransferase; SAM – S-adenosyl methionine; MAT – methionine adenosyltransferase; SAH – S-adenosyl homocysteine; AHCY – S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase; GS – glutathione synthase; GSH – glutathione; CBS – cystathione β -synthase; CTH – cystathionase; GS – glutathione synthase; *dTMP* – deoxythymidine monophosphate; *dUMP* – deoxyuridine monophosphate; *DMG* – dimethylglycine; *DNMT* – DNA methyltransferase; *GNMT* – Glycine N-methyltransferase.

Клінічне значення дефіциту фолатів

При дефіциті фолатів порушується процес реплікації ДНК, що в першу чергу відображається на швидко проліферуючих клітинах, таких, як кровотворні й епітеліальні. Унаслідок цього порушується гемопоєз у кістковому мозку і формується мегалобластний тип кровотворення, що проявляється фолієводефіцитною мегалобластною анемією. Також погіршується регенерація шкіри і слизових оболонок.

Оскільки тканини хоріона належать до швидко проліферуючих, розлад роботи геному ембріональних клітин під час їхнього ділення і диференціювання призводить до порушення ембріогенезу та формування вад розвитку у плода. Так, низький пренатальний рівень фолатів асоціюється зі зменшенням загального об'єму мозку дитини та зниженням у неї когнітивних функцій [5].

Дефект нервової трубки виникає у результаті порушень, що відбуваються у процесі нейруляції (утворення нервової пластинки та замикання її у нервову трубку), який зазвичай закінчується у перші 28 днів після зачаття. Також з дефіцитом фолатів асоціюється частота аномалій кінцівок, вух, сечовидільної системи, розщеплення верхнього піднебіння і омфалоцеле. Доведено, що низькі концентрації фолієвої кислоти зумовлюють зниження життє-

здатності та інвазії клітин трофобласта. Порушення розвитку плаценти підвищує ризик невиношування, затримки росту плода, прееклампсії.

Загальне метилювання ДНК зменшується у разі дефіциту фолатів та вітаміну B_{12} у тканинах матері та збільшується у разі дефіциту фолієвої кислоти у плаценті [18]. Зміни циклу метилювання проявляються різними нейродегенеративними, аутоімунними та алергійними захворюваннями, також суттєво зростає ризик канцерогенезу, атерогенезу. Оскільки дефіцит фолатів зумовлює підвищення швидкості мутацій ДНК, що порушує експресію генів-супресорів росту пухлин (протоонкогенів), це призводить до утворення непластичних клітин. Тому низький або дефіцитарний рівень фолатів асоціюється із ризиком розвитку раку [24], зокрема колоректального. Частота даних ускладнень тісно пов'язана із низьким рівнем фолатів і високим рівнем гомоцистеїну [17].

У нормі на межі I і II триместрів вагітності рівень гомоцистеїну знижується і у подальшому залишається стабільно зниженим. Це сприяє кращому плацентарному кровообігу. Нормальний рівень гомоцистеїну відновлюється через 2–4 доби після пологів. У разі нестачі фолатів порушується процес реметилювання гомоцистеїну, що при-

зводить до гіпергомоцистеїнемії. Підвищення концентрації гомоцистеїну у крові – фактор ризику розвитку серцево-судинних і нейродегенеративних захворювань, таких, як атеросклероз, ішемічна хвороба серця (стенокардія та інфаркт міокарда), венозний тромбоз, інсульт, хвороба Альцгеймера. Тромбогенна дія гомоцистеїну зумовлена:

- пошкодженням клітин ендотелію,
- неспецифічним пригніченням синтезу простагліцину,
- активацією факторів V і VII,
- гальмуванням активації протеїну C,
- блокадою зв'язування тканинного активатора плазміногену ендотеліальними клітинами.

Високі рівні гомоцистеїну посилюють агрегацію тромбоцитів. Підвищення рівня гомоцистеїну і сполучена з ним ендотеліальна дисфункція під час вагітності є ланкою патогенезу порушення інвазії трофобласта, невиношування, розвитку прееклампсії, плацентарної недостатності і затримки розвитку плода.

Гомоцистеїні, особливо, його метаболіт L-гомоцистеїнова кислота чинять також нейротоксичну дію, активуючи NMDA-рецептори, що призводить до зростання концентрації іонів кальцію і активних форм кисню всередині нейронів та індукції апоптозу і некрозу.

Установлено підвищену схильність до гіпергомоцистеїнемії у курців.

Джерела фолатів

Існує три можливих шляхи підвищення вживання фолатів жінками: збільшення споживання тих продуктів харчування, які містять фолати; введення в раціон продуктів, спеціально збагачених фолієвою кислотою; вживання фолатних добавок. Раціон можна поповнювати різними продуктами, що містять фолієву кислоту (броколі, білокачанна капуста, морква, бобові, злаки, горіхи, банани, м'ясо та свиняча печінка, баранина, яловичина, лосось, яєчні жовтки, молоко та молочні продукти, дріжджі та ін.). Однак значні втрати містяться фолієвої кислоти вже починаються на стадії зберігання овочів. Так, листові овочі у разі тривалого зберігання при кімнатній температурі втрачають до 70% фолієвої кислоти, ще до 95% втрат відбувається під час приготування. Фактично лише близько 50% цього важливого вітаміну всмоктується при споживанні з їжею.

Доведено, що збагачення їжі фолатами також не забезпечує захисту від розвитку дефектів нейрональної трубки [29].

Доза фолатів: аспекти персоналізації

ВООЗ рекомендує здоровим вагітним вживати 400 мкг фолієвої кислоти на добу або 2,8 мг щотижнево [30]. Інші автори вважають стандартною дозою фолієвої кислоти 0,8 мг (800 мкг) на добу [31]. У Великій Британії допустимою визнана верхня межа надходження фолієвої кислоти – 1 мг на добу [23], а рекомендована добова норма фолатів становить:

- для дорослих та дітей віком понад 11 років – 200 мкг;
- для молодих жінок, що планують завагітніти, – 400 мкг;
- для вагітних – 300 мкг, але у перші 12 тиж вагітності + ще 300 мкг;
- для жінок, які годують груддю, – +260 мкг [23].

У деяких країнах рекомендується доповнення раціону фолієвою кислотою у дозі 400 мкг/добу у здорових вагітних та до 5 мг/добу – при ризиках патології вагітності. При цьому фолатну підтримку рекомендують починати щонайменше за місяць до зачаття та протягом перших 12 тиж вагітності, а також продовжувати її протягом усієї вагітності у матерів з недостатністю харчування [19]. Доведено, що додаткове вживання фолієвої кислоти протягом 4 тиж до

зачаття і перших 12 тиж вагітності знижує ризик розвитку дефекту серцевої перегородки на 40%.

Відома роль нутритивної підтримки із використанням фолієвої кислоти, а також низки інших нутрієнтів, таких, як вітаміни B₆ і D₃, бета-каротин, у профілактиці розвитку раку грудної залози [22, 25]. Результати дослідження у 129 пацієнок із раком грудної залози та у 271 жінки контрольної групи продемонстрували, що у жінок, які отримували фолієву кислоту, ризик розвитку раку грудної залози був нижчий порівняно з тими, які ніколи не вживали фолієвої кислоти в якості додаткової підтримки [12]. Протекторна роль фолатів особливо значуща щодо естроген-негативного раку грудної залози [9].

Вживання фолієвої кислоти в стандартній дозі 0,4 мг та/або споживання збагаченої нею їжі не дозволяє досягти захисного рівня фолієвої кислоти у пацієнтів із мутацією гена МТГФР або коли поєднується кілька факторів ризику. Тим більше, що дана мутація часто асоціюється із гіпергомоцистеїнемією – це вимагає застосування більш високої дози фолієвої кислоти. Розробляються алгоритми зменшення індивідуального ризику розвитку дефектів нейрональної трубки через урахування факторів ризику [14].

Деякі автори пропонують застосовувати високі дози фолієвої кислоти (від 1 до 5 мг/добу) [13, 31]. Однак близько десяти років тому опубліковано результати досліджень, які пов'язували ризик розвитку раку грудної залози з високими дозами фолатів [6, 15]. Зокрема, обстеження 19 775 жінок (серед них у 795 виник рак грудної залози) засвідчило, що ризик виникнення раку грудної залози асоціюється із рівнем фолатів у крові більше 32 нмоль/л [8]. Відомі дослідження, у яких встановлено, що високі дози фолієвої кислоти під час планування вагітності та до її середини асоціюються із зростанням ризику розвитку гестаційної гіпертензії, зі збільшенням ризику розвитку інсулінорезистентності, ожиріння та цукрового діабету 2-го типу у дітей, а також порушенням когнітивних функцій та судомами [16, 23].

Результати останніх досліджень доводять, що висока доза фолієвої кислоти (4 мг/добу) є безпечною і може бути запропонована жінкам, які продовжують палити під час вагітності, для мінімізації ризику зниження маси тіла новонароджених [26, 31].

За результатами проспективного дослідження EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) проаналізовано 2491 випадок раку грудної залози та обстежено 2521 жінку контрольної групи і не виявлено асоціації між рівнем фолатів та вітаміну B₁₂ з ризиком розвитку раку грудної залози [20]. За результатами системного огляду зроблено висновок, що рівень фолатів у крові не асоціюється із ризиком розвитку раку грудної залози [28].

Результати останніх досліджень доводять існування додаткових факторів, які визначають ризик виникнення канцерогенезу на тлі вживання фолатів. Так, у США обстежено 93 835 жінок віком 27–44 роки, які споживали алкоголь. Виявлено 2866 випадків раку грудної залози. Установлено позитивний зв'язок між споживанням алкоголю та раком грудної залози серед жінок, які вживали менше 400 мкг/добу фолатів [11]. За результатами іншого дослідження доведено, що споживання алкоголю та високі дози фолатів асоціювалися із ризиком розвитку раку грудної залози, тоді як самі по собі високі дози фолатів не підвищували ризику розвитку раку грудної залози [10]. Вплив алкоголю можна частково пояснити тим, що він пригнічує синтез переносника фолатів і тому зменшується їхня біодоступність, а також він знижує швидкість запасання фолатів у печінці та нирках [2].

Також доведено, що ризик розвитку раку грудної залози зростає пропорційно рівню вітаміну B_{12} у крові у жінок, які споживають алкоголь, та у жінок із низьким рівнем фолатів у крові [20].

Зазначається необхідність застосовувати високі дози фолатів лише при достатньому рівні вітаміну B_{12} . Це пояснюється тим, що використання лише фолієвої кислоти частково активує метаболізм фолатів, але це не дозволяє перетворювати 5-метилтетрагідрофолат у тетрагідрофолат та гомоцистеїн у метіонін через шлях, який залежить від вітаміну B_{12} . Співвідношення фолатів та вітаміну B_{12} впливає на порушення експресії транспортерів, мікроРНК і метилювання ДНК геному. Дефіцит вітаміну B_{12} у I і II триместрах вагітності або значне співвідношення фолієвої кислоти та вітаміну B_{12} під час вагітності асоціюються із низькою масою тіла при народженні [21], необоротним неврологічним пошкодженням [23].

Важливо стежити за правильною дозою фолієвої кислоти для запобігання можливим несприятливим наслідкам неметаболізованого накопичення фолатів у плазмі крові [19].

Для подружніх пар з репродуктивними розладами в анамнезі необхідно під час планування прекоцепційного періоду рекомендувати не менше 800 мкг/добу фолієвої кислоти у полівітамінних препаратах (з іншими вітамінами групи В) [3]. Доза 800 мкг фолієвої кислоти у пацієнтів із гетерозиготним станом гена МТГФР рівнозначна дозі 520 мкг у пацієнтів із «диким» генотипом МТГФР.

За наявності генетичного поліморфізму ферменту МТГФР додаткове використання фолатів доцільно проводити не лише на прегавідарному етапі і під час I триместра, але й протягом всієї вагітності, а також перших 3–6 міс післяпологового періоду, коли ризик тромботичних ускладнень особливо високий.

Вживання збільшеної дози фолієвої кислоти (до 5 мг) рекомендовано для жінок з ожирінням, цукровим діабетом, целіакією, серпоподібноклітинною анемією та таласемією, при епілепсії, а також за наявності в анамнезі випадків дефектів нервової трубки та інших [3].

Фізіологічна доза метафоліну (800 мкг/добу), на відміну від високої дози фолієвої кислоти (5 мг/добу), є ефективним методом підтримки у пацієнтів–носіїв мутацій МТГФР для попередження синдрому порушення метаболізму фолієвої кислоти, пов'язаного із імунodefіцитом і канцерогенезом [27].

Рекомендується призначати препарати, що містять фолієву кислоту, не менше ніж за 8–12 тиж до запланованої

вагітності. Саме такий термін необхідний для накопичення клітинами мінімально достатньої кількості фолатів, що забезпечує профілактику ускладнень вагітності та вад розвитку у плода.

Взаємодія фолієвої кислоти та лікарських засобів

Неметаболізована фолієва кислота взаємодіє з протисудомними засобами (фенітоїном тощо), оскільки вона є кофактором метаболізму фенітоїну. З більш високим рівнем фолієвої кислоти пов'язана індукція ферментів метаболізму даних лікарських засобів, їхня низька концентрація у крові та недостатня ефективність [23].

Високі дози фолієвої кислоти можуть знижувати ефективність метотрексату. Це пов'язується із зміною способів метаболізму фолатів в організмі, що, у свою чергу, може взаємодіяти з механізмами антифолатних препаратів [23].

Останнім часом актуальною є тема застосування біологічно активних добавок (БАД), які містять фолієву кислоту. На відміну від лікарських засобів, для яких існує велика кількість регуляторних обмежень, БАД мають лише рекомендації щодо застосування. Тому важливо, щоб БАД використовували лише за призначенням фахівців з охорони здоров'я (лікарів, провізорів) та лише у вагітних без факторів ризику виникнення неадекватної реакції на вживання звичайних доз фолієвої кислоти.

ВИСНОВКИ

Отже, додаткове уведення фолієвої кислоти протягом 8 тиж до, під час і до 6 міс після вагітності є необхідною умовою її фізіологічного перебігу та зниження ризиків вад розвитку у дитини. Доцільно застосовувати метафолін у дозі 400 мкг/добу. У випадку високих ризиків впливу на всмоктування та метаболізм фолатів генетичних та поведінкових (споживання алкоголю) факторів, а також при збільшенні потреби у захисті від зростання рівня гомоцистеїну у крові (паління, зловживання каваю, брак фізичних навантажень, екстрагенітальна патологія) доза фолієвої кислоти повинна становити 800 мкг/добу. При цьому неприпустимо використовувати БАД, а необхідно призначати лише лікарські засоби.

Високі дози фолієвої кислоти (понад 1 мг на добу) повинні супроводжуватись уведенням в організм додатково вітаміну B_{12} і контролю його рівня у крові.

Сведения об авторе

Хайтович Николай Валентинович – Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г.Шевченко, 13; тел.: (044) 234-40-62

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Гречанина Е.Я., Лесовой В.Н., Мясоедов В.В., Гречанина Ю.Б., Гусар В.А. Закономерная связь между развитием некоторых эпигенетических болезней и нарушением метилирования ДНК вследствие дефицита ферментов фолатного цикла. <https://pdfs.semanticscholar.org/c290/539f66e539cada55bbc5220ad6f5833531fa.pdf>
- Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Фолатный цикл: обзор и практические рекомендации по интерпретации генетических тестов. Медицинская генетика. 2015;14(11):3-8.
- Россоха З.І. Сучасні передумови до профілактики та лікування генетично зумовлених порушень фолатного обміну у подружніх пар з репродуктивними розладами в анамнезі. Здоров'є жінчини. 2019; 139(3): 31-34.
- Россоха З.І., Кир'яченко С.П., Горюченко Н.Г. Роль міжгенної взаємодії МТНFR, МТRR, МТR1 у розвитку порушень фолатного обміну у пацієнтів із репродуктивними розладами. Український медичний часопис. 2018. 3(2) (125). <https://www.umj.com.ua/article/126970>
- Ars C.L., Nijs I.M., Marroun H.E. et al. Prenatal folate, homocysteine and vitamin B12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study. *Br J Nutr.* 2019 Sep;122(s1):S1-S9. doi: 10.1017/S0007114515002081.
- Castillo-L.C., Tur J.A., Uauy R. et al. Folate and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. *Rev Med Chil.* 2012 Feb;140(2):251-60. doi: 10.4067/S0034-98872012000200016.
- Chittiboyina C. et al. The role of the folate pathway in pancreatic cancer risk. *PLoS ONE.* 2018; 13(2):e0193298. DOI: 10.1371/journal.pone.0193298.
- Essén A. et al. Baseline Serum Folate, Vitamin B12 and the Risk of Prostate and Breast Cancer Using Data From the Swedish AMORIS Cohort. *Cancer Causes Control.* 2019 Jun;30(6):603-615. doi: 10.1007/s10552-019-01170-6.
- Harris H.R. et al. Folate Intake and Breast Cancer Mortality in a Cohort of Swedish Women *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(1):243-50. doi: 10.1007/s10549-011-1838-y.
- Jung S. et al. Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk by Estrogen Receptor Status: In a Pooled Analysis of 20 Studies *Int J Epidemiol.* 2016;45(3):916-28. doi: 10.1093/ije/dyv156.
- Kim H.J. et al. Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk in Younger Women According to Family History of Breast Cancer and Folate Intake *Am J Epidemiol.* 2017;186(5):524-531. doi: 10.1093/aje/kwx137.



Новинка для фізіологічного перебігу вагітності

Елевіт-комплекс 1*
Планування,
I триместр



- 400 мкг Метафоліну®
- Мінерали, в т.ч. залізо та йод
- Вітаміни А та D

Елевіт-комплекс 2*
II-III триместр



- Омега-3
- Метафолін®
- Йод
- Залізо
- Вітаміни А та D

Елевіт-комплекс 3*
Годування



- Омега-3
- Йод
- Лютеїн
- Вітамін А

Реклама дієтичних добавок для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

* Дієтичні добавки Елевіт Комплекс 1, Елевіт Комплекс 2, Елевіт Комплекс 3. Не є лікарськими засобами.

У макеті використано графічне (художнє) зображення.

L.UA.MKT.GH.07.2020.1001

12. Kim S. J et al. Folic Acid Supplement Use and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Case-Control Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(3):741-748. doi: 10.1007/s10549-018-05118-3.
13. Koren G., Moser S.S. Does high-dose gestational folic acid increase the risk for autism? The birth order hypothesis. *Med Hypotheses.* 2019 Nov;132:109350. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109350.
14. Kotova N., Maichuk V., Fedorenko O. The differentiated approach to prevention of neural tube defects in children. *Georgian Med News.* 2018 Jan;(274):52-59.
15. Kotsopoulos J. et al. A Folate and Breast Cancer: What About High-Risk Women? *2012 Sep;23(9):1405-1420.*
16. Li Q., Xu S., Chen X. et al. Folic Acid Supplement Use and Increased Risk of Gestational Hypertension. *Hypertension.* 2020 May 11;HYPER-TENSIONAHA.119.14621. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14621.
17. Liu C., Luo D., Wang Q. et al. Serum homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and subsequent events of adverse pregnancy outcome: the Sichuan Homocysteine study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Mar 18;20(1):176. doi: 10.1186/s12884-020-02860-9.
18. Mahajan A., Sapehia D., Thakur S. et al. Effect of imbalance in folate and vitamin B12 in maternal/parental diet on global methylation and regulatory miRNAs. *Sci Rep.* 2019;9(1):17602. doi: 10.1038/s41598-019-54070-9.
19. Martinez G.R.M. Supplements in pregnancy: the latest recommendations-*Nutr Hosp.* 2016 Jul 12;33(Suppl 4):336. doi: 10.20960/nh.336.
20. Matejcic M. et al. Biomarkers of Folate and Vitamin B12 and Breast Cancer Risk: Report From the EPIC Cohort. *Int J Cancer.* 2017;140(6):1246-1259. doi: 10.1002/ijc.30536.
21. Mishra J., Tomar A., Puri M. et al. Trends of folate, vitamin B12, and homocysteine levels in different trimesters of pregnancy and pregnancy outcomes. *Am J Hum Biol.* 2020 Jan 2:e23388. doi: 10.1002/ajhb.23388.
22. Mokbel K. et al. Chemoprevention of Breast Cancer With Vitamins and Micronutrients: A Concise Review . *In Vivo.* 2019;33(4):983-997. doi: 10.21873/invivo.11568.
23. Patel K.R., Sobczyńska-Malefora A. The adverse effects of an excessive folic acid intake. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Feb;71(2):159-163. doi: 10.1038/ejcn.2016.194. Epub 2016 Oct 12.
24. Pieroth R. et al. Folate and Its Impact on Cancer Risk *Curr Nutr Rep.* 2018 Sep;7(3):70-84. doi: 10.1007/s13668-018-0237-y.
25. Romagnolo D.F. et al. Epigenetics of Breast Cancer: Modifying Role of Environmental and Bioactive Food Compounds *Mol Nutr Food Res.* 2016 Jun.
26. Servy E.J. et al. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ.* 2018; 362: k3478. doi: 10.1136/bmj.k3478
27. Servy E.J., Jacquesson-Fournols L., Cohen M., Menezo Y.J.R. MTHFR isoform carriers. 5-MTHF (5-methyl tetrahydrofolate) vs folic acid: a key to pregnancy outcome: a case series. *J Assist Reprod Genet.* 2018 Aug;35(8):1431-1435. doi: 10.1007/s10815-018-1225-2.
28. Martin T. et al. Folate Intake and the Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Jun.
29. Viswanathan M., Treiman K.A., Doto J.K., et al. Folic Acid Supplementation: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet].
30. WHO recommendatons on antenatal care for a positive pregnancy experience. 2017. 175 p. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/en/
31. Yusuf K.K., Salihu H.M., Wilson R. et al. Comparing Folic Acid Dosage Strengths to Prevent Reduction in Fetal Size Among Pregnant Women Who Smoked Cigarettes. *JAMA Pediatr.* 2019 May; 173(5): 493–494.

Статья поступила в редакцию 25.05.2020

УДК: 618.3-06-084:577.161.2](045)

Про можливість таргетної профілактики кальцитриол-асоційованих ускладнень вагітності на доклінічному етапі

Н.В. Диденкул

КНП «Міська клінічна лікарня №1»,
Одеський національний медичний університет

За даними досліджень останніх років, в умовах дефіциту вітаміну D (VDD) вагітність може супроводжуватися різними ускладненнями, і оптимальний рівень VD в крові є одним з умов для реалізації репродуктивного потенціалу.

Мета дослідження: вивчити можливість профілактики кальцитриол-асоційованих ускладнень вагітності шляхом корекції недостатності або дефіциту VD на догравідарному етапі.

Матеріали та методи. До групи увійшли 57 повторнороділей з VDD. В анамнезі у всіх була вагітність, ускладнена плацентарною дисфункцією (ПД); з них 27 спостерігалися з догравідарного етапу (основна група – IA) і 30 – з I триместра вагітності (група порівняння – IB).

Методом ІФА за рівнем у крові 25-гідроксिवітаміну D визначали VD-статус.

Жінкам обох груп на додаток до вітамінно-мінерального комплексу (ВМК) був призначений холекальциферол у дозі 4000 МО на добу. ВМК жінки обох груп отримували до 16 тиж гестації. Після оптимізації рівня (3–4 міс) VD був призначений у дозі 2000 МО на добу протягом всієї вагітності.

Результати. При первинному зверненні рівень VD становив $15,72 \pm 2,59$ нг/мл у IA і $16,1 \pm 1,99$ нг/мл у IB групах ($U=883$; $p>0,05$); після лікування збільшився до $38,31 \pm 3,29$ нг/мл і $36,13 \pm 2,99$ нг/мл відповідно ($U=900$; $p>0,05$). У IA групі ускладнення вагітності відзначали достовірно рідше: ПД діагностовано у 22,2% у IA і у 50% у IB групах ($F=0,0001$; $p<0,01$); дистрес плода – у 3,7% і у 10% відповідно ($F=0,16$; $p<0,05$); ознаки амніоніту – у 18,5% і у 33,3% ($F=0,035$; $p<0,05$); гіпер- або гіпотрофію плаценти – у 7,4% і у 36,7% ($F=0,00001$; $p<0,01$), преєклампсію – у 3,7% і у 6,7% жінок відповідно ($F=0,54$; $p<0,05$). Достовірно вищою була частота кесарева розтину у групі порівняння – 40% проти 25,9% в основній групі ($F=0,034$; $p<0,05$).

Заключення. При вагітності, що настала в умовах VD-дефіцитного стану, частота деяких ускладнень вагітності, у тому числі преєклампсії, загрози передчасного переривання, плацентарної дисфункції, була у 2–4 рази вище, ніж у жінок з оптимізованим VD-статусом. Одним з напрямків індивідуального плану ведення жінок з обтяженим акушерським анамнезом може бути визначення у сироватці крові рівня вітаміну D і корекція вітамін D-дефіцитного статусу на етапі догравідарної підготовки. Це є патогенетично обґрунтованим і перспективним напрямком профілактики деяких ускладнень вагітності і поліпшення перинатальних наслідків.

Ключові слова: вагітність, дефіцит вітаміну D, плацентарна дисфункція, догравідарна підготовка.

On the possibility of targeted prophylaxis of calcitriol-associated pregnancy complications at the preclinical stage

N.V. Didenkul

According to recent studies, in the vitamin D deficiency state (VDD), pregnancy can be complicated and the optimal level of VD in the blood is one of the conditions for the realization of reproductive potential.

The objective: the possibility to preventing calcitriol-associated pregnancy complications by the correcting VD deficiency at the preconception period.

Materials and methods. 57 women with VDD were examined. A history of all women had a pregnancy complicated by placental dysfunction (PD); 27 of them were observed from the preconception period (main group – IA) and 30 – from the 1st trimester of pregnancy (comparison group – IB). The VD status by the blood level of the 25-hydroxyvitamin D by ELISA was determined.

Women of both groups, in addition to the vitamin-mineral complex (VMC) were prescribed supplementation colecalciferol at a dose of 4.000 IU per day. Pregnant women of both groups received VMCs up to 16 weeks. After optimizing the level (3–4 months), women continued to take VD at a dose of 2.000 IU per day throughout pregnancy.

Results. At the initial study, the VD level was 15.72 ± 2.59 ng/ml in IA and 16.1 ± 1.99 ng/ml in IB group ($U=883$; $p>0.05$); after treatment increased to 38.31 ± 3.29 ng/ml and 36.13 ± 2.99 ng/ml ($U=900$; $p>0.05$). In group IA, the course of pregnancy was characterized by a lower frequency of complications: PD was diagnosed in 22.2% in group IA and 50% in group IB ($F=0.0001$; $p<0.01$); fetal distress in 3.7% and 10% ($F=0.16$; $p<0.05$); signs of amnionitis – in 18.5% and 33.3% ($F=0.035$; $p<0.05$); placental hypertrophy or hypotrophy – in 7.4% and 36.7% ($F=0.00001$; $p<0.01$), preeclampsia in 3.7% and 6.7% of women ($F=0.54$; $p<0.05$). The frequency of cesarean section in the comparison group was significantly higher (40% VS 25.9%, $F=0.034$; $p<0.05$).

Conclusions. During pregnancy, which occurred in conditions of VDD, the frequency of some pregnancy complications, including preeclampsia, the threat of miscarriage, placental dysfunction was in 2–4 times higher than in women with optimized VD status. One of the directions of the individual management plan for women with a negative obstetric history can be the determination of the level of VD in the blood and correction of the VDD at the preconception period. This approach is a pathogenetically substantiated and promising direction for the prevention of some pregnancy complications and improvement of perinatal outcomes.

Keywords: pregnancy, deficiency vitamin D, placental dysfunction, preconception period

О возможности таргетной профилактики кальцитриол-ассоциированных осложнений беременности на доклиническом этапе

Н.В. Диденкул

По данным исследований последних лет, в условиях дефицита витамина D (VDD) беременность может сопровождаться различными осложнениями, и оптимальный уровень VD в крови является одним из условий для реализации репродуктивного потенциала.

Цель исследования: изучение возможности профилактики кальцитриол-ассоциированных осложнений беременности путем коррекции недостаточности или дефицита VD на догравидарном этапе.

Материалы и методы. В группу вошли 57 повторнородящих женщин с VDD. В анамнезе у всех была беременность, осложненная плацентарной дисфункцией (ПД); из них 27 наблюдались с догравидарного этапа (основная группа – IA) и 30 – с I триместра беременности (группа сравнения – IB).

Методом ИФА по уровню в крови 25-гидроксивитамина D определяли VD-статус.

Женщинам обеих групп в дополнение к витаминно-минеральному комплексу (ВМК) был назначен холекальциферол в дозе 4000 МЕ в сутки. ВМК женщины обеих групп получали до 16 нед гестации. После оптимизации уровня (3–4 мес) VD был назначен в дозе 2000 МЕ в сутки на протяжении всей беременности.

Результаты. При первичном обращении уровень VD составил $15,72 \pm 2,59$ нг/мл в IA и $16,1 \pm 1,99$ нг/мл в IB группах ($U=883$; $p>0,05$); после лечения увеличился до $38,31 \pm 3,29$ нг/мл и $36,13 \pm 2,99$ нг/мл соответственно ($U=900$; $p>0,05$). В IA группе осложнения беременности отмечали достоверно реже: ПД диагностирована у 22,2% в IA и у 50% в IB группах ($F=0,0001$; $p<0,01$); дистресс плода – у 3,7% и у 10% соответственно ($F=0,16$; $p<0,05$); признаки амнионита – у 18,5% и у 33,3% ($F=0,035$; $p<0,05$); гипер- или гипотрофия плаценты – у 7,4% и у 36,7% ($F=0,00001$; $p<0,01$), преэклампсия – у 3,7% и у 6,7% женщин соответственно ($F=0,54$; $p<0,05$). Достоверно выше была частота кесарева сечения в группе сравнения – 40% против 25,9% в основной группе ($F=0,034$; $p<0,05$).

Заключение. При беременности, наступившей в условиях VD-дефицитного состояния, частота некоторых осложнений беременности, в том числе преэклампсии, угрозы преждевременного прерывания, плацентарной дисфункции, была в 2–4 раза выше, чем у женщин с оптимизированным VD-статусом. Одним из направлений индивидуального плана ведения женщин с отягощенным акушерским анамнезом может быть определение в сыворотке крови уровня витамина D и коррекция витамин D-дефицитного статуса на этапе догравидарной подготовки. Это является патогенетически обоснованным и перспективным направлением профилактики некоторых осложнений беременности и улучшения перинатальных исходов.

Ключевые слова: беременность, дефицит витамина D, плацентарная дисфункция, догравидарная подготовка.

За даними досліджень останніх років, оптимальний рівень вітаміну D (VD) у крові є одним з умов для нормального функціонування яєчників і забезпечення фолікулогенезу, повноцінної овуляції з отриманням яйцеклітини та гормональної підтримки другої фази менструального циклу [9].

Відомо, що крім повноцінної овуляції та достатнього рівня гестагенів у лютеїновій фазі менструального циклу для вдалого процесу запліднення також є важливим стан ендометрія. Наявність в ньому хронічних запальних змін, порушення рецептивності, різні види гіперплазії або «тонкий» едометрій, які можуть бути пов'язані з недостатністю кальцитріолу, супроводжуються патологічною інвазією трофобласта, формуванням малої площі матково-плацентарного кровообігу [1, 6, 3].

Відомості про те, що VD бере участь у формуванні вікна імплантації через регулювання експресії гомеозисних генів, впливає на систему гістосумісності за системою людських лейкоцитарних антигенів або системи тканинної сумісності людини (Human Leukocyte Antigens – HLA), а також дані про зниження рецептивності ендометрія та формування неповноцінної інвазії трофобласта в умовах недостатності або дефіциту VD дозволяють припускати, що його рівень в крові жінок повинен відповідати оптимальному вже на етапі планування вагітності [7, 8, 9, 10].

За даними деяких досліджень, у разі зниження рівня VD менш ніж 30 нг/мл, а за даними деяких джерел – навіть 40 нг/мл, настання вагітності, а тим більш формування повноцінної хвилі інвазії трофобласта викликає певні сумніви [2, 4].

Згідно з методичними рекомендаціями щодо лікування та профілактики дефіциту VD у населення країн центральної Європи [5], для корекції дефіциту VD потрібно від одного до трьох місяців.

Мета дослідження: вивчення можливості дослідити можливість профілактики кальцитриол-асоційованих ускладнень вагітності шляхом корекції недостатності або дефіциту VD на догравидарному етапі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усього у дослідження було включено та обстежено 57 жінок.

Критеріями включення були наявність верифікованої плацентарної дисфункції під час попередньої вагітності, яка завершилась народженням живої дитини, та рівень кальцидіолу (25(OH)D) в крові на момент звернення та первинного обстеження нижче за 20 нг/мл, тобто VD-дефіцитний стан.

Критеріями виключення з дослідження були наявність тяжкої екстрагенітальної патології (цукровий діабет, хронічні

захворювання нирок і печінки з недостатністю), порушення жирового обміну, шкірні захворювання, аутоімунні захворювання, захворювання щитоподібної та паращитоподібної залоз.

Дослідження було виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження був схвалений для всіх учасників локальним етичним комітетом (ЛЕК) Одеського національного медичного університету.

Після отримання інформованої згоди на проведення досліджень пацієнток було розподілено на дві групи. До основної групи (IA) увійшли 27 жінок, які звернулись на етапі планування вагітності.

Рівень VD в крові визначали імуноферментним методом за вмістом 25-гидроксивітаміну D (25-Hydroxyvitamin D, 25(OH)D), який є найкращим індикатором для моніторингу рівня VD, тому що він відображає сумарний вміст і холекальциферолу (екзогенний VD) і ергокальциферолу (ендогенний VD), довго циркулює в судинному руслі (період напіввиведення 25(OH)D становить 2–3 тиж) і не схильний до впливу ПТГ.

В основній групі у програму догравидарної підготовки до вживання вітамінно-мінерального комплексу, який включав 500 МО холекальциферолу та 800 мкг фолієвої кислоти 1 раз на добу, було додано холекальциферол у добовій дозі 4000 МО. Розроблену схему терапії-підготовки пацієнтки отримували протягом 3 міс. Після цього вдруге досліджували рівень VD: цільовим показником його рівня визначено, згідно з рекомендаціями, не менше 30 нг/мл. У подальшому, протягом всієї вагітності, їм призначали підтримувальну дозу VD (2000 МО холекальциферолу); вітамінно-мінеральний комплекс жінки отримували до періоду завершення (умовно) другої хвилі інвазії трофобласта і повного анатомо-функціонального становлення плаценти – до 16 тиж вагітності.

До групи порівняння (IB) увійшли 30 вагітних, які звернулись у I триместрі вагітності (до 12 тиж), мали в анамнезі вагітність, ускладнену плацентарною дисфункцією, і у яких було виявлено дефіцит вітаміну D (VDD). Жінкам цієї групи було призначено коригувальну терапію VDD (4000 МО холекальциферолу) з моменту встановлення діагнозу до отримання цільових показників рівня 25(OH)D у крові 30 нг/мл і більше. Надалі вони отримували підтримувальну дозу 2000 МО VD. Усі жінки цієї групи також отримували вітамінно-мінеральний комплекс по 1 капсулі на день до завершення формування плаценти – до 16 тиж вагітності.

У пацієнток основної групи, які проходили прегравидарну підготовку, рівень VD визначали також при верифікації вагітності методом УЗД в термін 6–7 тиж гестації з підтвердженням сер-

цебиттям плода. УЗД проводили на апараті «Samsung Medison UGEOWS80A» (Samsung Medison CO, LTD, 2014 р., Korea).

У II та III триместрах вагітності жінкам обох груп проводили дослідження стану фетоплацентарного комплексу та стану плода за допомогою ультразвукового обстеження з проведенням фето- та плацентометрії, Doppler-оцінювання кровотоку; кардіотокографії, оцінювання біофізичного профілю плода. Дослідження гормональної функції плаценти виконували за допомогою визначення рівнів хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) та естріолу. Рівень ХГЛ та естріолу визначали методом імуноферментного аналізу на апараті Cobas Integra 400 Plus (Roche Diagnostics, Швейцарія).

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення Statistica 6.0 фірми Install Shield Software Corporation (США). Для розрахунку достовірності отриманих результатів кількісних показників використано t-критерій Стьюдента для даних з нормальним розподіленням та непараметричний критерій Манна-Уїтні для даних з ненормальним розподіленням після визначення нормальності розподілу даних варіаційних рядів за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Достовірність отриманих результатів для якісних показників визначали за допомогою критерію Фішера.

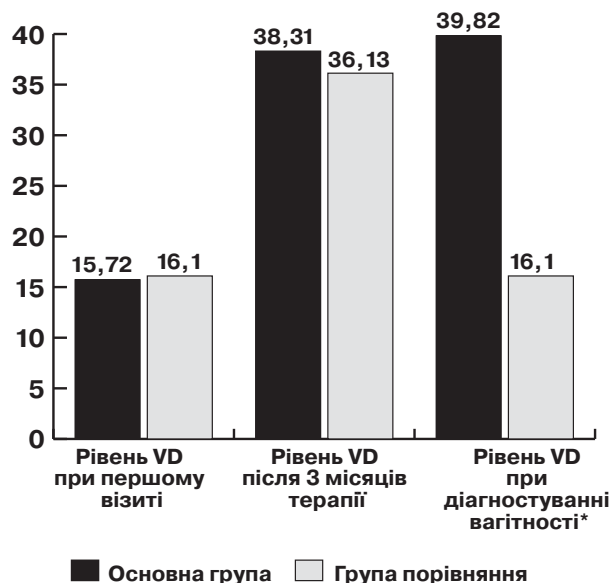
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтки обох груп за віком, антропометричними показниками та індексом маси тіла (ІМТ) були статистично однорідними. Віковий проміжок у пацієнток варіював від 18 до 39 років та становив відповідно $32,9 \pm 3,9$ року і $32,53 \pm 3,8$ року. Зросто-масові показники жінок у досліджуваних групах не відхилялись від популяційних норм: середня маса тіла становила $61,37 \pm 5,1$ кг та $62,7 \pm 4,22$ кг відповідно, а ІМТ в обох групах був нижче 25 та дорівнював $22,13 \pm 1,55$ у групі догравідарної підготовки та $23,03 \pm 1,28$ – у групі вагітних.

Загальносоматичний стан пацієнток характеризувався наступним. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок виявлено у 22,2% з 27 жінок основної групи та у 16,7% – з групи порівняння ($F=0,21$; $p>0,05$); вегетосудинну дистонію було діагностовано відповідно до груп в 11,1% і у 23,3% ($F=0,037$; $p<0,05$). По інших нозологіях (пролапс мітрального клапана, НК0, дифузний зоб 1-го ступеня без порушення функції щитоподібної залози, хронічні захворювання травного тракту – гастрит, холецистит, ремісія) достовірної різниці між основною групою та групою порівняння не було.

Згідно з даними анамнезу, попередня вагітність ускладнилася наступними проявами плацентарної дисфункції. Синдром затримки розвитку плода (СЗРП) відзначали в 11,1% з 27 жінок основної і у 16,7% з 30 жінок групи порівняння ($F=0,31$; $p>0,05$); про ознаки запального процесу навколоплодових оболонок повідомили 68,4% з 27 і 66,7% з 30 жінок ІА і ІВ груп відповідно ($F=1$; $p>0,05$); порушення доплерометричних показників виявили у 72,6% з 27 і 76,7% з 30 жінок відповідно ($F=0,51$; $p>0,05$). Про ускладнення вагітності гіпо- або гіпертрофією плаценти розповіли 38,1% з основної та 60% жінок з групи порівняння ($F=0,19$; $p<0,05$); про порушення плацентажії у формі низького її розташування – 25,9% та 16,7% пацієнток відповідно до груп ($F=0,17$; $p>0,05$); про дистрес плода під час вагітності або пологів – 18,5% і 14,8% жінок відповідно ($F=0,57$; $p>0,05$). Крім того, загрозу переривання вагітності відзначали у 44,4% та у 56,7% жінок ІА та ІВ груп відповідно ($F=0,1$; $p>0,05$); преєклампсію – у 7,4% та у 6,7% жінок відповідно; відшарування нормально розташованої плаценти – у 7,4% і у 6,7% жінок відповідно до груп ($F=1$; $p>0,05$); передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) – у 18,5% і у 14,8% жінок основної групи і групи порівняння ($F=0,57$; $p>0,05$).

При первинному зверненні до жіночої консультації в обох групах рівень 25(ОН)D в крові був нижче за 20 нг/мл



Порівняльна характеристика рівня VD в крові жінок обох груп на різних етапах дослідження

(* – відмінності достовірні при $p<0,05$)

та становив $5,72 \pm 2,59$ нг/мл в основній групі і $16,1 \pm 1,99$ нг/мл – у групі порівняння ($U=883$; $p>0,05$).

Після застосування розробленої комплексної схеми (холекальциферол у поєднанні з вітамінно-мінеральним комплексом) лікування через три місяці визначали вдруге рівень VD. В обох групах рівень 25(ОН)D піднявся до оптимального і становив $38,31 \pm 3,29$ нг/мл в основній групі та $36,13 \pm 2,99$ нг/мл – у групі порівняння ($U=900$; $p>0,05$).

Після досягнення оптимального рівня VD жінки продовжували отримувати холекальциферол у дозі 2000 МО. У пацієнток ІА групи вагітність настала протягом 1–3 міс; після підтвердження, за даними УЗД, вагітності (у терміні 6–7 тиж з наявним серцебиттям плода) рівень кальцидіолу визначали втретє.

Цей показник рівня кальцитріолу в крові жінок основної групи на етапі I триместра порівнювали з рівнем 25(ОН)D у крові вагітних групи порівняння під час їхнього першого звернення до жіночої консультації (до 12 тиж).

Необхідно зазначити, що рівень 25(ОН)D на цьому етапі (імплантації, плацентажії та першої хвилі інвазії трофобласта) у жінок основної групи відповідав рівню «оптимум» і був достовірно вищий ($39,82 \pm 3,06$ нг/мл), на відміну від групи порівняння, де всі ці процеси проходили на тлі дефіциту VD – $16,1 \pm 1,99$ нг/мл ($U=558,5$; $p<0,05$) (малюнок).

У подальшому вагітні обох груп отримували підтримувальну терапію VD у дозі 2000 МО до кінця вагітності.

Аналіз перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду виявив достовірно частіше ускладнення гестаційного процесу та пологів у групі порівняння. Частота виникнення плацентарної дисфункції у пацієнток, які не отримували комплексної догравідарної підготовки, була достовірно вище, ніж в основній групі (таблиця). Вагітність у всіх жінок в обох групах завершилась пологами у строк.

Частота ознак плацентарної дисфункції (порушення доплерометричних показників, СЗРП) становила 22,2% в основній і 50% – у групі порівняння ($F=0,0001$; $p<0,01$); дистрес плода спостерігався у 3,7% і 10% жінок відповідно ($F=0,16$; $p>0,05$); ознаки запалення навколоплодових оболонок – у 18,5% і 33,3% пацієнток відповідно ($F=0,035$; $p<0,05$); гіпер- або гіпотрофія плаценти – у 7,4% і 36,7% жінок відповідно основної групи і груп

Характеристика перебігу вагітності та пологів у жінок, які отримували на догравідарному етапі VD (основна група), та у жінок, які його не отримували (група порівняння)

Ускладнення вагітності та пологів	Основна група, n=27		Група порівняння, n=30		Достовірність
	Абс. число	%	Абс. число	%	
СЗРП	1	3,7	3	10%	F=0,16; p>0,05
Порушення ППК	5	18,5	12	40%	F=0,0018; p<0,01
Ознаки запалення навколоплодових оболонок	5	18,5	10	33,33	F=0,035; p<0,05
Дистрес плода	1	3,7	3	10	F=0,16; p>0,05
Гіпо-, гіпертрофія плаценти	2	7,4	11	36,7	F=0,00001; p<0,01
Низька плацентажія	1	3,7	6	20	F=0,0008; p<0,01
Крайове передлежання плаценти	0	-	5	16,67	-
Відшарування нормально розташованої плаценти	0	-	1	3,3	-
Передчасне дозрівання плаценти	1	3,7	3	10	F=0,16; p>0,05
Преeklampsія	1	3,7	2	6,7	F=0,54; p>0,05
Загроза переривання вагітності	6	22,2	11	36,7	F=0,0295; p<0,05
ПРПО	2	7,4	4	13,33	F=0,238; p>0,05
Кесарів розтин	7	25,9	12	40	F=0,034; p<0,05

пи порівняння (F=0,00001; p<0,01). Преeklampsію було діагностовано у 3,7% і 6,7% жінок відповідно (F=0,54; p>0,05); передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – тільки у групі порівняння у 3,3% з 30 жінок.

Значно вищою була частота розродження за допомогою кесарева розтину у групі порівняння: 40% проти 25,9% в основній групі (F=0,034; p<0,05). Пологи ускладнилися передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО) у 2 рази частіше у жінок з групи порівняння.

ВИСНОВКИ

Отже, за даними проведених досліджень можна зробити декілька висновків.

Пацієнтки, в анамнезі у яких є вагітність, що була ускладнена плацентарною дисфункцією, належать до групи ризику повторного її виникнення і потребують вироблення персоналізованого плану ведення, починаючи з етапу прекоцепційної підготовки.

В умовах вітамін D-дефіцитного стану ризик розвитку деяких ускладнень вагітності, у тому числі преeklampsії, загрози передчасного переривання, плацентарної дисфункції тощо, зростає у 2–4 рази.

Одним із напрямків розроблення індивідуального плану ведення цих жінок може бути визначення у сироватці крові рівня вітаміну D, в умовах дефіциту якого можливі формування численних ускладнень гестаційного процесу та висока частота оперативного розродження.

Включення до програми догравідарної підготовки препаратів холекальциферолу у поєднанні з вітамінно-мінеральним комплексом є патогенетично зумовленим та перспективним підходом до профілактики ускладненого перебігу вагітності та поліпшення перинатальних наслідків.

Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Сведения об авторе

Диденкул Наталья Васильевна – КНП «Городская клиническая больница №1», кафедра акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета, 65009, г. Одесса, ул. Маршала Говорова, 28; тел.: (093) 844-67-66. E-mail: didenkunatalya@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2766-2894>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/Z-1612-2018>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вовк ИБ, Горбань НЕ, Борисюк ОЮ. (2016). Гиперплазия эндометрия (Клиническая лекция). Здоровье женщины. 5(111):10-17.
2. Еремкина АК, Мокрышева НГ, Пигарова ЕА, Мирная СС. (2018). Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. Терапевтический архив. 10:115-127.
3. Крутова ВА, Коваленко ЯА. (2018). Современные представления о маточной форме бесплодия. Современные проблемы науки и образования. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27568>
4. Мальцева ЛИ, Васильева ЭН, Денисова ТТ, Герасимова ЛИ. (2017). Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности. ПМ. 5(106):18-21.
5. Плутовські П. та ін. (2013). Методичні рекомендації з лікування та профілактики дефіциту вітаміну D у населення країн центральної Європи: рекомендовані дози препаратів вітаміну D для здорової популяції та груп ризику. Біль. Суглоби. Хребет.3(11):7-12.
6. Cermisoni GC, Alteri A, Corti L, et al.(2018). Vitamin D and Endometrium: A Systematic Review of a Neglected Area of Research. Int J Mol Sci. 19(8):2320.
7. Chan SY, Susarla R. (2015). Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro. Placenta. 36;4:403-409.
8. Ganguly A et al. (2018). Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. Journal of Endocrinology. 236;2:93-103.
9. Merhi Z et al. (2014). Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. J Clin Endocrinol Metab. 99(6):1137–1145; doi: 10.1210/jc.2013-4161.
10. Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. (2016). Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 164:148-155. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.008.

Статья поступила в редакцию 01.05.2020

UDC: 618.3-06-084:577.161.2](045)

About the possibility of targeted prevention of calcitriol-associated pregnancy complications at the preclinical stage

N.V. Didenkul

City Clinical Hospital No. 1

Odessa National Medical University

According to recent studies, in the vitamin D deficiency state (VDD), pregnancy can be complicated and the optimal level of VD in the blood is one of the conditions for the realization of reproductive potential.

The objective: the possibility to preventing calcitriol-associated pregnancy complications by the correcting VD deficiency at the preconception period.

Materials and methods. 57 women with VDD were examined. A history of all women had a pregnancy complicated by placental dysfunction (PD); 27 of them were observed from the preconception period (main group – IA) and 30 – from the 1st trimester of pregnancy (comparison group – IB). The VD status by the blood level of the 25-hydroxyvitamin D by ELISA was determined.

Women of both groups, in addition to the vitamin-mineral complex (VMC) were prescribed supplementation colecalciferol at a dose of 4.000 IU per day. Pregnant women of both groups received VMCs up to 16 weeks. After optimizing the level (3–4 months), women continued to take VD at a dose of 2.000 IU per day throughout pregnancy.

Results. At the initial study, the VD level was 15.72±2.59 ng/ml in IA and 16.1±1.99 ng/ml in IB group (U=883; p>0.05); after treatment increased to 38.31±3.29 ng/ml and 36.13±2.99 ng/ml (U=900; p>0.05). In group IA, the course of pregnancy was characterized by a lower frequency of complications: PD was diagnosed in 22.2% in group IA and 50% in group IB (F=0.0001; p<0.01); fetal distress in 3.7% and 10% (F=0.16; p<0.05); signs of amnionitis – in 18.5% and 33.3% (F=0.035; p<0.05); placental hypertrophy or hypotrophy – in 7.4% and 36.7% (F=0.00001; p<0.01), preeclampsia in 3.7% and 6.7% of women (F=0.54; p<0.05). The frequency of cesarean section in the comparison group was significantly higher (40% VS 25.9%, F=0.034; p<0.05).

Conclusions. During pregnancy, which occurred in conditions of VDD, the frequency of some pregnancy complications, including preeclampsia, the threat of miscarriage, placental dysfunction was in 2–4 times higher than in women with optimized VD status. One of the directions of the individual management plan for women with a negative obstetric history can be the determination of the level of VD in the blood and correction of the VDD at the preconception period. This approach is a pathogenetically substantiated and promising direction for the prevention of some pregnancy complications and improvement of perinatal outcomes.

Keywords: pregnancy, deficiency vitamin D, placental dysfunction, preconception period.

Про можливість таргетної профілактики кальцитриол-асоційованих ускладнень вагітності на доклінічному етапі

Н.В. Диденкул

За даними досліджень останніх років, в умовах дефіциту вітаміну D (VDD) вагітність може супроводжуватися різними ускладненнями і оптимальний рівень VD в крові є одним з умов для реалізації репродуктивного потенціалу.

Мета дослідження: вивчення можливості профілактики кальцитриол-асоційованих ускладнень вагітності шляхом корекції недостатності або дефіциту VD на догравідарному етапі.

Матеріали та методи. До групи увійшли 57 повторнороділець з VDD. В анамнезі у всіх була вагітність, ускладнена плацентарною дисфункцією (ПД); з них 27 спостерігалися з догравідарного етапу (основна група – IA) і 30 – з I триместра вагітності (група порівняння – IB).

Методом ІФА за рівнем у крові 25-гідроксिवітаміну D визначали VD-статус.

Жінкам обох груп на додаток до вітамінно-мінерального комплексу (ВМК) був призначений холекальциферол у дозі 4000 МО на добу. ВМК жінки обох груп отримували до 16 тиж гестації. Після оптимізації рівня (3–4 міс) VD був призначений у дозі 2000 МО на добу протягом всієї вагітності.

Результати. При первинному зверненні рівень VD становив 15,72±2,59 нг/мл у IA і 16,1±1,99 нг/мл у IB групах (U=883; p>0,05); після лікування збільшився до 38,31±3,29 нг/мл і 36,13±2,99 нг/мл відповідно (U=900; p>0,05). У IA групі ускладнення вагітності відзначали достовірно рідше: ПД діагностовано у 22,2% у IA і у 50% у IB групах (F=0,0001; p<0,01); дистрес плода – у 3,7% і у 10% відповідно (F=0,16; p<0,05); ознаки амніоніту – у 18,5% і у 33,3% (F=0,035; p<0,05); гіпер- або гіпотрофію плаценти – у 7,4% і у 36,7% (F=0,00001; p<0,01), пreeкламсію – у 3,7% і у 6,7% жінок відповідно (F=0,54; p<0,05). Достовірно вищою була частота кесарева розтину у групі порівняння – 40% проти 25,9% в основній групі (F=0,034; p<0,05).

Заключення. При вагітності, що настала в умовах VD-дефіцитного стану, частота деяких ускладнень вагітності, у тому числі пreeкламсії, загрози передчасного переривання, плацентарної дисфункції, була у 2–4 рази вище, ніж у жінок з оптимізованим VD-статусом. Одним з напрямків індивідуального плану ведення жінок з обтяженим акушерським анамнезом може бути визначення у сироватці крові рівня вітаміну D і корекція вітаміну D-дефіцитного статусу на етапі догравідарної підготовки. Це є патогенетично обґрунтованим і перспективним напрямком профілактики деяких ускладнень вагітності і поліпшення перинатальних наслідків.

Ключові слова: вагітність, дефіцит вітаміну D, плацентарна дисфункція, догравідарна підготовка.

О возможности таргетной профилактики кальцитриол-ассоциированных осложнений беременности на доклиническом этапе

Н.В. Диденкул

По данным исследований последних лет, в условиях дефицита витамина D (VDD) беременность может сопровождаться различными осложнениями и оптимальный уровень VD в крови является одним из условий для реализации репродуктивного потенциала.

Цель исследования: изучение возможности профилактики кальцитриол-ассоциированных осложнений беременности путем коррекции недостаточности или дефицита VD на догравидарном этапе.

Материалы и методы. В группу вошли 57 повторнородящих женщин с VDD. В анамнезе у всех была беременность, осложненная плацентарной дисфункцией (ПД); из них 27 наблюдались с догравидарного этапа (основная группа – IA) и 30 – с I триместра беременности (группа сравнения – IB).

Методом ИФА по уровню в крови 25-гидроксивитамина D определяли VD-статус.

Женщинам обеих групп в дополнение к витаминно-минеральному комплексу (ВМК) был назначен холекальциферол в дозе 4000 МЕ в сутки. ВМК женщины обеих групп получали до 16 нед гестации. После оптимизации уровня (3–4 мес) VD был назначен в дозе 2000 МЕ в сутки на протяжении всей беременности.

Результаты. При первичном обращении уровень VD составил $15,72 \pm 2,59$ нг/мл в IA и $16,1 \pm 1,99$ нг/мл в IB группах ($U=883$; $p>0,05$); после лечения увеличился до $38,31 \pm 3,29$ нг/мл и $36,13 \pm 2,99$ нг/мл соответственно ($U=900$; $p>0,05$). В IA группе осложнения беременности отмечали достоверно реже: ПД диагностирована у 22,2% в IA и у 50% в IB группах ($F=0,0001$; $p<0,01$); дистресс плода – у 3,7% и у 10% соответственно ($F=0,16$; $p<0,05$); признаки амнионита – у 18,5% и у 33,3% ($F=0,035$; $p<0,05$); гипер- или гипотрофия плаценты – у 7,4% и у 36,7% ($F=0,00001$; $p<0,01$), преэклампсия – у 3,7% и у 6,7% женщин соответственно ($F=0,54$; $p<0,05$). Достоверно выше была частота кесарева сечения в группе сравнения – 40% против 25,9% в основной группе ($F=0,034$; $p<0,05$).

Заключение. При беременности, наступившей в условиях VD-дефицитного состояния, частота некоторых осложнений беременности, в том числе преэклампсии, угрозы преждевременного прерывания, плацентарной дисфункции, была в 2–4 раза выше, чем у женщин с оптимизированным VD-статусом. Одним из направлений индивидуального плана ведения женщин с отягощенным акушерским анамнезом может быть определение в сыворотке крови уровня витамина D и коррекция витамин D-дефицитного статуса на этапе догравидарной подготовки. Это является патогенетически обоснованным и перспективным направлением профилактики некоторых осложнений беременности и улучшения перинатальных исходов.

Ключевые слова: беременность, дефицит витамина D, плацентарная дисфункция, догравидарная подготовка.

According to recent studies, the optimal level of vitamin D (VD) in the blood is one of the conditions for the normal functioning of the ovaries and the provision of folliculogenesis, complete ovulation with oocyte production and hormonal support for the second phase of the menstrual cycle [9].

It is known that, in addition to full ovulation and sufficient gestagen levels in the luteal phase of the menstrual cycle, an endometrial condition is also important for a successful fertilization process. The presence of chronic inflammatory changes, impaired receptivity, various types of hyperplasia or «thin» endometrium, which may be associated with deficiency of calcitriol, accompanied by pathological invasion of the trophoblast, formation of a small area of uterine-placental circulation [1, 6, 3].

The knowledge that VD is involved in the formation of the implant window by regulating the expression of homeotic genes, affects the histocompatibility system of human leukocyte antigens or human tissue compatibility (Human Leukocyte Antigens – HLA), as well as data on the reduction of endometrial receptivity and endometrial receptivity inferior trophoblast invasion in conditions of insufficiency or deficiency of VD, suggest that its level in the blood of women should be optimal already at the stage of pregnancy planning [7, 8, 9, 10].

According to some studies, with a decrease in VD level of less than 30 ng/ml, and according to some sources, even 40 ng/ml, the onset of pregnancy, and even more so the formation of a full wave of trophoblast invasion raises some doubts [2, 4].

According to the guidelines for the treatment and prevention of vitamin D deficiency in the population of Central Europe [5], one to three months are required to correct vitamin D deficiency.

The objective: to investigate the possibility of preventing calcitriol-associated pregnancy complications by correcting vitamin D deficiency or deficiency at the pre-gravid stage.

MATERIALS AND METHODS

A total of 57 women were examined; the criteria for inclusion in the group were the presence of verified placental dysfunction in a previous pregnancy that ended with the birth of alive baby and the level of calcidiol (25 (OH) D) in the blood at the time of treatment and primary examination below 20 ng/ml, that is VD-deficient condition.

The criteria for exclusion from the study were the presence of severe extragenital pathology (diabetes, chronic kidney and liver disease with insufficiency), obesity, skin diseases, autoimmune disorders, pathology of the thyroid and parathyroid glands.

The study was conducted in accordance with the principles of

the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved for all participants by the local ethics committee (LEC) of Odessa National Medical University.

After receiving informed consent for the study, the patients were divided into two groups. The main group (IA) included 27 women who applied to the stage of pregnancy planning.

VD levels in the blood were determined with the enzyme immunoassay method using 25-hydroxyvitamin D, (25-Hydroxyvitamin D, 25(OH)D), which is the best indicator for monitoring VD levels because it reflects total cholecalciferol (exogenous VD) and ergocalciferol (endogenous VD), circulates in the blood for a long time (25(OH)D half-life period is 2–3 weeks) and is not affected by PTH.

In the main group, pre-gravid preparation for the administration of the vitamin-mineral complex, which included 500 IU of coilecalciferol and 800 mcg of folic acid 1 time a day, was added cholecalciferol at a daily dose of 4000 IU; the developed scheme of preparation-therapy of the patient was received within 3 months. After that, the level of VD was examined for the second time: the target value of its level was determined, as recommended, at least 30 ng/ml. Subsequently, they received a maintenance dose of VD (2000 IU cholecalciferol) throughout pregnancy; woman received a vitamin-mineral complex by the time of completion (conditionally) of the second wave of trophoblast invasion and complete anatomical and functional formation of the placenta - up to 16 weeks of pregnancy.

The second group consisted of 30 pregnant women (IB comparison group), who applied in the 1st trimester of pregnancy (up to 12 weeks), had a history of pregnancy complicated by placental dysfunction, and who had vitamin D deficiency (VDD). They were prescribed corrective therapy for VDD (4000 IU coilecalciferol) from the time of diagnosis to the level of 25(OH)D in the blood of 30 ng/ml or more. In the future, they also received a maintenance dose of 2000 IU VD. All women in this group also received a vitamin-mineral complex of 1 capsule a day before the completion of the placenta formation – up to 16 weeks of pregnancy.

In patients of the main group undergoing pre-gravid preparation, the level of VD was also determined during pregnancy verification by the ultrasound method within 6–7 weeks of pregnancy with confirmed fetal heartbeat. Ultrasound was performed on the Samsung Medison UGEOWS80A (Samsung Medison CO, LTD, 2014, Korea).

In the second and third trimesters of pregnancy, the women of both groups were examined for the status of the fetoplacental

complex and the condition of the fetus by ultrasound examination with fetometry and placentalometry, Doppler blood flow assessment; cardiotocography, evaluation of the biophysical profile of the fetus. Studies of the hormonal function of the placenta were done by determining the levels of human chorionic gonadotropin (HCG) and estriol. HGL and estriol levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay method on a Cobas Integra 400 Plus apparatus (Roche Diagnostics, Switzerland).

Statistical analysis was performed using Statistica 6.0 software from Install Shield Software Corporation (USA). To calculate the reliability of the quantitative results obtained, we used the Student's t-test for data with normal distribution and the non-parametric Mann-Whitney test for data with abnormal distribution, after determining the normality of the distribution of the data of variational series using the Shapiro-Wilk test. The reliability of the results obtained for qualitative indicators was determined using the Fisher test.

RESULTS

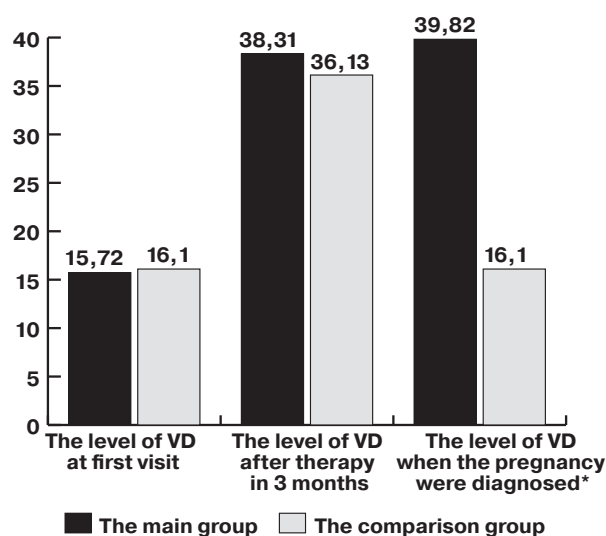
Patients of both groups were statistically homogeneous in age, anthropometric indicators, and body mass index (BMI). The age of patients ranged from 18 to 39 years and was 32.9 ± 3.9 and 32.53 ± 3.8 years, respectively. The weight and weight indices of women in the study groups did not deviate from the population norms, the average body weight was 61.37 ± 5.1 and 62.7 ± 4.22 , respectively, and BMI in both groups was below 25, and was equal to 22.13 ± 1.55 in the pre-gravidar training group, and 23.03 ± 1.28 in the pregnant women group.

The somatic status of the patients was characterized by the following. Varicose veins of the lower extremities were detected in 22.2% of the 27 females of the main group and in 16.7% of the comparison group ($F=0.21$; $p>0.05$); vegetative-vascular dystonia was diagnosed according to groups in 11.1% and 23.3%, respectively ($F=0.037$; $p<0.05$). For other nosologies (mitral valve prolapse, NK0, goitre grade 1 with normal function of thyroid gland, chronic gastrointestinal diseases (gastritis, cholecystitis in remission), there was no significant difference between the main group and the comparison group.

According to the anamnesis, previous pregnancy was complicated by subsequent manifestations of placental dysfunction. Intrauterine fetal growth restriction (IUGR) was reported in 11.1% of the 27 main and 16.7% of the 30 women in the comparison group ($F=0.31$; $p>0.05$); 68.4% of 27 and 66.7% of 30 women had signs of inflammation of the amniotic membranes ($F=1$; $p>0.05$); disorders of Doppler metrics – 72.6% of 27 and 76.7% of 30 females ($F=0.51$; $p>0.05$). The complications of pregnancy with hypo- or hypertrophy of the placenta were raised by 38.1% of the main and 60% of women in the comparison group ($F=0.19$; $p<0.05$); about the violation of placenta in the form of its low location – 25.9% and 16.7% according to groups ($F=0.17$; $p>0.05$); about fetal distress during pregnancy or labor – 18.5% and 14.8% of women ($F=0.57$; $p>0.05$). In addition, the threat of abortion was observed in 44.4% and 56.7% of women, respectively ($F=0.1$; $p>0.05$); preeclampsia – 7.4% and 6.7%; detachment of the normally located placenta 7.4% and 6.7% of women according to groups, $F=1$; $p>0.05$); premature rupture of the fetal membranes (PROM) – in 18.5% and 14.8% of women in the main group and comparison group, respectively ($F=0.57$; $p>0.05$).

At the time of the first examination in both groups, the level of 25(OH)D in the blood was below 20 ng/ml and was 15.72 ± 2.59 ng/ml in the main group and 16.1 ± 1.99 ng/ml in the comparison group ($U=883$; $p>0.05$).

After the developed complex scheme (cholecalciferol in combination with the vitamin-mineral complex) treatment (in 3 months) was determined the level of VD for the second time.



Comparative characteristics of VD levels in the blood of women in the study groups at different stages of the study
(* – differences are significant at $p<0.0$)

In both groups, the level of 25(OH)D increased to the optimum level and amounted to 38.31 ± 3.29 ng/ml in the main group and 36.13 ± 2.99 ng/ml in the comparison group ($U=900$; $p>0, 05$).

After reaching the optimal VD level, women continued to receive cholecalciferol at a dose of 2000 U. In patients of group IA, pregnancy occurred within 1–3 months; after confirmation, according to ultrasound, pregnancy (within 6–7 weeks with a fetal heartbeat), the level of calcitriol was determined for the third time.

This indicator of the level of calcitriol in the blood of women of the main group at the stage of the first trimester was compared with the level of 25(OH)D in the blood of pregnant women of the comparison group at their first treatment in women's consultation (up to 12 weeks).

It should be noted that the level of 25(OH)D at this stage (implantation, placentalation and first wave of trophoblast invasion) in the women of the main group corresponded to the level of «optimum» and was significantly higher (39.82 ± 3.06 ng/ml), at unlike the comparison group, where all these processes took place against the background of VD deficiency – 16.1 ± 1.99 ng/ml ($U=558.5$; $p<0.05$) (picture).

Subsequently, pregnant women of both groups received supportive VD therapy at a dose of 2000 IU until the end of pregnancy.

Analysis of pregnancy, labor and postpartum period revealed significantly more frequent complications of the gestational process and labor in the comparison group. The incidence of PD in patients who did not receive complex pre-gravid treatment was significantly higher than in the main group of women (Table). Pregnancy in all women in both groups ended with labor in time. The frequency of signs of placental dysfunction (Doppler ultrasound, IUGR) was 22.2% in the baseline and 50% in the comparison group ($F=0.0001$; $p<0.01$); fetal distress was observed in 3.7% and 10% respectively ($F=0.16$; $p>0.05$); signs of inflammation of the amniotic membranes – in 18.5% and 33.3%, respectively ($F=0.035$; $p<0.05$); placental hypertrophy or hypotrophy – 7.4% and 36.7% ($F=0.00001$; $p<0.01$), respectively, in the main and comparison groups. Preeclampsia was diagnosed in 3.7% and 6.7% of women, respectively ($F=0.54$; $p>0.05$); premature detachment of the normally located placenta – only in the comparison group of 3.3% of 30 women.

The features of pregnancy and labor course in women who received at the pre-gravidar stage VD (main group) and in women who did not receive it (comparison group)

The complications of pregnancy and labor	The main group, n=27		The comparison group, n=30		The reliability
	n	%	n	%	
IUGR	1	3,7	3	10	F=0,16; p>0,05
Disturbance of feto-placental blood flow	5	18,5	12	40	F=0,0018; p<0,01
Signs of inflammation of amniotic membrane	5	18,5	10	33,33	F=0,035; p<0,05
Fetus distress	1	3,7	3	10	F=0,16; p>0,05
Гипо-, hypertrophia of placenta	2	7,4	11	36,7	F=0,00001; p<0,01
Low location of placenta	1	3,7	6	20	F=0,0008; p<0,01
Placenta previa	0	-	5	16,67	-
Placenta detachment	0	-	1	3,3	-
Premature ripening of the placenta	1	3,7	3	10	F=0,16; p>0,05
Preeclampsia	1	3,7	2	6,7	F=0,54; p>0,05
Treatened abrtion	6	22,2	11	36,7	F=0,0295; p<0,05
PROM	2	7,4	4	13,33	F=0,238; p>0,05
Caesarean section	7	25,9	12	40	F=0,034; p<0,05

The rate of cesarean section was significantly higher in the comparison group: 40% VS 25.9% in the main group (F=0.034; p<0.05); labor was complicated by premature rupture of the fetal membranes (PROM) 2 times higher in women in the comparison group.

CONCLUSIONS

Thus, according to the conducted researches it is possible to draw several conclusions.

Patients, who have a history of pregnancy that has been complicated by placental dysfunction are at risk of recurrence and need to develop a personalized management plan, starting with the preconception training stage.

In Vitamin-D deficiency conditions, the risk of developing certain pregnancy complications, including preeclampsia, the

threat of abortion and preterm labor, placental dysfunction, etc. grows 2 - 4 times.

One of the directions for developing an individual plan for these women may be to determine in the serum the level of vitamin D, in which conditions it is possible to form complications of the gestational process and high frequency of operative delivery.

The inclusion in the program of pre-gravid preparation of cholecalciferol preparations in combination with the vitamin-mineral complex is a pathogenetically conditioned and promising approach to the prevention of complicated pregnancy and improvement of perinatal consequences.

The author declares no conflict of interest.

Сведения об авторе

Диденкул Наталья Васильевна – КНП «Городская клиническая больница №1», кафедра акушерства и гинекологии № 2 Одесского национального медицинского университета, 65009, г. Одесса, ул. Маршала Говорова, 28; тел.: (093) 844-67-66. E-mail: didenkunatalya@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2766-2894>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/Z-1612-2018>

REFERENCES

- Vovk IB, Gorban NE, Borisyuk OYu. (2016). Endometrial hyperplasia (Clinical lecture). Woman's health. 5(111):10-17.
- Eremkina AK, Mokrysheva NG, Pigarova EA, Mirnaya SS. (2018). Vitamin D: effects on the course and outcomes of pregnancy, fetal development and children's health in the postnatal period. Therapeutic archive. 10:115-127
- Krutova VA, Kovalenko YaA. (2018). Modern ideas about the uterine form of infertility. Modern problems of science and education. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27568>.
- Maltseva LI, Vasilieva EN, Denisova TG, Gerasimova LI. (2017). Availability of vitamin D and correction of its deficiency during pregnancy. Practical Medicine. 5(106):18-21.
- Pludowski P et al. (2013). Guidelines for the treatment and prevention of vitamin D deficiency in the population of Central Europe: Recommended doses of vitamin D for healthy populations and at-risk populations. Pain. Joints. Spine. 3(11):7-12.
- Cermisoni GC, Alteri A, Corti L, et al.(2018). Vitamin D and Endometrium: A Systematic Review of a Neglected Area of Research. Int J Mol Sci. 19(8):2320.
- Chan SY, Susarla R. (2015). Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro. Placenta. 36;4:403-409.
- Ganguly A et al. (2018). Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. Journal of Endocrinology. 236;2:93-103.
- Merhi Z et al. (2014). Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. J Clin Endocrinol Metab. 99(6):1137-1145; doi: 10.1210/jc.2013-4161.
- Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. (2016). Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 164:148-155. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.008.

Статья поступила в редакцию 01.05.2020

Профілактика та лікування залізодефіцитної анемії при багатоплідній вагітності

Т.Г. Романенко, О.В. Морозова, О.М. Суліменко

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

Мета дослідження: зниження частоти і тяжкості залізодефіцитної анемії (ЗДА) при багатоплідній вагітності шляхом оптимізації її профілактики, лікування та доведення ефективності і безпечності застосованої терапії.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходились 90 вагітних. До контрольної групи (КГ) увійшли 30 вагітних з одним плодом, до I групи – 30 жінок з багатоплідною вагітністю, у яких не застосовували рекомендованої терапії, до II групи – 30 жінок з багатоплідною вагітністю, проведених за запропонованою нами методикою.

Ефективність терапії оцінювали щотижня за суб'єктивною оцінкою поліпшення самопочуття і за даними лабораторних показників периферійної крові.

Загальноклінічні методики містили в собі клінічні, загальний аналіз крові і визначення сироваткового заліза, кількісне визначення концентрації сульфгідрильних груп і ліпопротеїдів в еритроцитарних елементах периферійної крові, вивчення поверхневої архітектури еритроцитарних мембран.

Результати. Виявлено достовірне зниження частоти та тяжкості розвитку ЗДА у вагітних II групи в 1,6 разу.

Діагностовано достовірне збільшення кількості дискоцитів (I група – $67,34 \pm 0,81$; II група – $84,53 \pm 1,04$; $p < 0,05$), зменшення кількості еліпсів (I група – $0,99 \pm 0,05$; II група – $0,60 \pm 0,05$; $p < 0,05$); плоских дисків (I група – $0,87 \pm 0,07$; II група – $0,56 \pm 0,03$; $p < 0,05$); куполоподібних (I група – $2,41 \pm 0,14$; II група – $1,82 \pm 0,11$; $p < 0,05$) і сферичних еритроцитів (I група – $4,11 \pm 0,12$; II група – $2,44 \pm 0,13$; $p < 0,05$). Достовірне зменшення кількості перехідних форм (I група – $3,41 \pm 0,31\%$; II група – $2,53 \pm 0,21$; $p < 0,05$); передгемолітичних (I група – $2,41 \pm 0,14\%$; II група – $1,44 \pm 0,11\%$; $p < 0,05$) і дегенеративних форм (I група – $1,18 \pm 0,14\%$; II група – $0,52 \pm 0,03$; $p < 0,05$), а також співвідношення внутрішнього і зовнішнього діаметрів еритроцитів (I група – $66,71 \pm 0,91$; II група – $45,81 \pm 0,63$; $p < 0,05$). Відбулось істотне збільшення співвідношення вмісту сульфгідрильних груп і ліпопротеїдів у мембранах еритроцитів.

Заключення. Комплексний склад препаратів Ферсінол та Ферсінол-З з урахуванням ефективної протианемічної дії можна вважати оптимальним для профілактики та лікування залізодефіцитних станів при багатоплідній вагітності та рекомендувати для застосування у практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, залізодефіцитна анемія, профілактика, лікування, Ферсінол ампули, Ферсінол-З (Fersinol-Z) капсули.

Prevention and treatment of iron deficiency anemia in multiple pregnancy

T.G. Romanenko, O.V. Morozova, O.M. Sulimenko

The objective: to reduce the frequency and severity of iron deficiency anemia (IDA) in multiple pregnancies by optimizing its prevention, treatment and proving the effectiveness and safety of the therapy.

Materials and methods. 90 pregnant women were under observation. The control group (CG) consisted of 30 pregnant women with one fetus, group I – 30 women with multiple pregnancies who did not use the recommended therapy, group II – 30 women with multiple pregnancies, conducted according to our proposed method.

The effectiveness of therapy was evaluated weekly by subjective evaluation of improvement and according to laboratory parameters of peripheral blood.

General clinical methods included clinical, general blood analysis and determination of serum iron, quantitative determination of the concentration of sulfhydryl groups and lipoproteins in erythrocyte elements of peripheral blood, studied the surface architecture of erythrocyte membranes.

Results. There was a significant reduction in the frequency and severity of IDA in pregnant women of group II in 1.6 times. Diagnosed with a significant increase in the number of discocytes (group I 67.34 ± 0.81 ; group II 84.53 ± 1.04 ; $p < 0.05$), a decrease in the number of ellipses (group I 0.99 ± 0.05 ; group II 0.60 ± 0.05 ; $p < 0.05$); flat disks (group I 0.87 ± 0.07 ; group II 0.56 ± 0.03 ; $p < 0.05$); dome-shaped (I group 2.41 ± 0.14 ; II group 1.82 ± 0.11 ; $p < 0.05$) and spherical erythrocytes (I group 4.11 ± 0.12 ; II group 2.44 ± 0.13 ; $p < 0.05$). Significant decrease in the number of transitional forms (group I $3.41 \pm 0.31\%$; group II 2.53 ± 0.21 ; $p < 0.05$); pre hemolytic (I group $2.41 \pm 0.14\%$; II group $1.44 \pm 0.11\%$; $p < 0.05$) and degenerative forms (I group $1.18 \pm 0.14\%$; II group 0.52 ± 0.03 ; $p < 0.05$), as well as the ratio of the inner and outer diameters of erythrocytes (group I 66.71 ± 0.91 ; group II 45.81 ± 0.63 ; $p < 0.05$). There was a significant increase in the ratio of sulfhydryl groups and lipoproteins in erythrocyte membranes.

Conclusions. The complex composition of the drug Fersinol and Fersinol-Z, taking into account the effective antianemic action, can be considered optimal for the prevention and treatment of iron deficiency in multiple pregnancies and recommended for use in practical health care.

Keywords: multiple pregnancy, iron deficiency anemia, prevention, treatment, Fersinol ampoules, Fersinol-Z capsules.

Профилактика и лечение железодефицитной анемии при многоплодной беременности

Т.Г. Романенко, О.В. Морозова, О.Н. Сулименко

Цель исследования: снижение частоты и тяжести железодефицитной анемии (ЖДА) при многоплодной беременности путем оптимизации ее профилактики, лечения и доказанной эффективности и безопасности применяемой терапии.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 90 беременных. В контрольную группу (КГ) вошли 30 беременных с одним плодом, в I группу – 30 женщин с многоплодной беременностью, у которых не применяли рекомендованной терапии, во II группу – 30 женщин с многоплодной беременностью, проведенных по рекомендованной нами методике.

Эффективность терапии оценивали каждую неделю по субъективной оценке улучшения самочувствия и по данным лабораторных показателей периферической крови.

Общеклинические методики содержали в себе клинические, общий анализ крови и определение сывороточного железа, количественное определение концентрации сульфгидрильных групп и липопротеидов в эритроцитарных элементах периферической крови, изучение поверхностной архитектуры эритроцитарных мембран.

Результати. Виявлено достовірне зниження частоти і тяжкості розвитку ЖДА у вагітних II групи в 1,6 раза.

Діагностовано достовірне збільшення кількості дискочитів (I група – $67,34 \pm 0,81$; II група – $84,53 \pm 1,04$; $p < 0,05$), зменшення кількості еліпсів (I група – $0,99 \pm 0,05$; II група – $0,60 \pm 0,05$; $p < 0,05$), плоских дисків (I група – $0,87 \pm 0,07$; II група – $0,56 \pm 0,03$; $p < 0,05$), куполоподібних (I група – $2,41 \pm 0,14$; II група – $1,82 \pm 0,11$; $p < 0,05$) і сферических еритроцитів (I група – $4,11 \pm 0,12$; II група – $2,44 \pm 0,13$; $p < 0,05$). Достовірне зменшення кількості перехідних форм (I група – $3,41 \pm 0,31\%$; II група – $2,53 \pm 0,21$; $p < 0,05$); предгемолітических (I група – $2,41 \pm 0,14\%$; II група – $1,44 \pm 0,11\%$; $p < 0,05$) і дегенеративних форм (I група – $1,18 \pm 0,14\%$; II група – $0,52 \pm 0,03$; $p < 0,05$), а також співвідношення внутрішнього і зовнішнього діаметрів еритроцитів (I група – $66,71 \pm 0,91$; II група – $45,81 \pm 0,63$; $p < 0,05$). Произошло суттєве збільшення вмісту сульфгидрильних груп і ліпопротеїдів в мембранах еритроцитів.

Заключення. Комплексний склад препаратів Ферсінол і Ферсінол-3 з урахуванням ефективного протипатогенного дії можна вважати оптимальним для профілактики і лікування залізодефіцитних станів при багатоплодній вагітності і рекомендувати для застосування в практическому здоров'язбереженні.

Ключові слова: багатоплодна вагітність, залізодефіцитна анемія, профілактика, лікування, Ферсінол ампули, Ферсінол-3 (Fersinol-Z) капсули.

Загальновідомо, що багатоплодна вагітність і, зокрема, вагітність двійнею належать до вагітностей високого ризику і супроводжуються значною кількістю ускладнень під час гестації, пологів і у післяпологовий період. Це і зумовлює ставлення до феномену багатоплоддя як до однієї з форм патології репродуктивної функції людини та біології родства як виду.

У жінок з двійнями вагітність частіше ускладнюється гестаційною залізодефіцитною анемією, преєклампсією, запальними процесами сечовивідної системи. У них спостерігається великий відсоток передчасних пологів, висока перинатальна смертність і дитяча захворюваність, збільшується питома вага розроджень шляхом кесарева розтину у різні гестаційні терміни, а також підвищується ризик ранньої і відтермінованої інвалідності дітей.

Одним із найпоширеніших захворювань у період вагітності є анемія, частка якої становить 90% хвороб крові, причому у 9 із 10 вагітних діагностують саме залізодефіцитну форму. За даними ВООЗ, частота ЗДА у вагітних у різних країнах коливається від 21% до 80%, якщо зважати на рівень гемоглобіну, і від 49% до 90% – на рівень заліза у сироватці крові. Основними ускладненнями вагітності при ЗДА є:

- загроза переривання вагітності (20–42%);
- преєклампсія (40%);
- передчасне відшарування плаценти (25–35%);
- затримка росту плода (25%);
- передчасні пологи (11–42%).

Залізо – один з найважливіших елементів в організмі людини, адже, фактично, він бере участь у всіх життєво необхідних процесах. Це і дихальна функція крові (синтез гемоглобіну), і транспорт кисню еритроцитами з легень в органи і тканини, і окиснювально-відновні клітинні реакції. Також залізо забезпечує трофіку кардіоміоцитів у серцевому м'язі, тиреоїдних гормонів у щитоподібній залозі (ЩЗ), гепатоцитів у печінці, глюкокортикостероїдів та андрогенів у корі надниркових залоз. Нарешті, залізо необхідне для вищої нервової діяльності та емоційно-особистісної сфери людини: у центральній нервовій системі цей елемент бере участь в обміні речовин і метаболізмі нейронів кори головного мозку. Саме тому навіть незначний дефіцит заліза відразу ж відображається на стані організму, при цьому значно знижується якість життя людини.

Під час багаточисленних досліджень виявлено, що у дітей, які народились у жінок з діагностованою анемією до 31-го тижня вагітності, був підвищений ризик розвитку синдрому дефіциту уваги і гіперактивності (СДУГ), аутизму (Ам) та значно підвищений ризик розумової відсталості (РВ) порівняно з дітьми, які народились у здорових жінок. Ам діагностований у 4,9% дітей, які народились у жінок з діагностованою анемією до 31-го тижня вагітності, порівняно з дітьми, які народились у здорових жінок, – 3,5%, СДУГ – у 9,3% та 7,1%; РВ – у 3,1% та 1,3% дітей відповідно [1–4].

Після корекції щодо інших факторів, таких, як рівень достатку та вік жінок, дослідники дійшли висновку, що ри-

зик розвитку Ам на 44% вищий порівняно з дітьми, які народились у здорових жінок, ризик СДУГ – на 37%, а ризик розумової відсталості – на 120%. Навіть порівнюючи братів та сестер у дітей, які народились при діагностиці анемії на ранніх термінах, відзначали більш високий ризик розвитку аутизму та розумової відсталості. Учені зазначають, що діагностика анемії на більш пізніх термінах, після 30-го тижня, не виявляла підвищеного ризику розвитку жодного із захворювань [1–3].

На жаль, на сьогодні дефіцит заліза – одна з найбільш поширених патологій. За даними ВООЗ, залізодефіцитний стан (ЗДС) наявний у 3,6 млрд людей, у 1,8 млрд людей діагностують залізодефіцитну анемію (ЗДА). За даними на 2014 рік захворюваність на ЗДА в Україні становить у середньому 404,5 на 100 000 населення. За даними статистики це захворювання діагностують у 25,4–47,4% дітей дошкільного та шкільного віку, 41,8% – у вагітних, 30,2% – у невагітних жінок репродуктивного віку, 23,9% – у людей похилого віку та 10,1% – у чоловіків.

Клінічна картина ЗДА пов'язана з дефіцитом гемоглобіну (Hb) в еритроцитах та зменшенням кількості еритроцитів у периферійній крові. Унаслідок цього порушується дихальна функція крові і транспорт кисню еритроцитами з легень до периферійних органів і тканин, через що в організмі розвивається тканинна гіпоксія [2, 3, 5, 6].

Природою влаштовано так, що сама по собі вагітність зумовлює розвиток анемії, позаяк в цей період потреби у залізі зростають, оскільки воно необхідне для розвитку плаценти і плода. Виникнення анемії у цьому випадку пов'язане і з гормональною перебудовою організму вагітної, розвитком раннього гестозу, який супроводжується порушенням всмоктування заліза, магнію, фосфору, необхідних для кровотворення. Основною причиною цього є прогресуючий дефіцит заліза, пов'язаний з його утилізацією на потреби фетоплацентарного комплексу і для збільшення маси циркулюючих еритроцитів.

Необхідно відзначити, що за увесь гестаційний період на продукування додаткової кількості Hb витрачається 300–500 мг заліза; на потреби плода – 250–300 мг; на функціонування плаценти – 25–50 мг. Також у цей період близько 50 мг заліза відкладається у міометрії; 100–150 мг витрачається під час пологів, а 250–300 мг – під час лактації. Втрати заліза при кожній вагітності, під час пологів та за час лактації становлять 1200–1400 мг. Для відновлення витраченого заліза за час вагітності та лактації жінці необхідно не менше 2–3 років.

Перебіг багатоплодної вагітності на тлі ЗДА ускладнюється розвитком акушерських (невиношування, преєклампсія, плацентарна дисфункція, слабкість пологової діяльності, кровотечі) і перинатальних (дистрес плода, затримка його розвитку) проблем [1, 4, 6–12]. У 40–50% випадків перебіг вагітності на тлі анемії ускладнюється виникненням преєклампсії, передчасні пологи реєструють в 11–42% випадків, слабкість пологової діяльності відзначають у 10–15% роді-

Таблиця 1

Кількісні показники периферійної ланки еритроциту в 18–20 тиж вагітності

Показник	Група жінок		
	КГ, n=30	I група, n=30	II група, n=30
Гемоглобін, г/л	120,8±2,3	95,4±2,1*	102,1±2,1*
Еритроцити, Т/л	3,7±0,1	2,7±0,1*	3,0±0,3*
Кольоровий показник	1,0±0,1	0,9±0,1	1,0±0,1

Примітка. Достовірність р щодо КГ: * – <0,05; ** – <0,01; *** – <0,001.

Таблиця 2

Морфологічна характеристика еритроцитів периферійної крові у 18–20 тиж вагітності, %

Морфологічні форми еритроцитів	Група жінок		
	КГ, n=30	I група, n=30	II група, n=30
Дискоцити	88,29±0,14	70,31±0,18**	70,48±0,24**
Еліпси	0,26±0,03	0,61±0,03***	0,60±0,03***
Плоскі диски	0,19±0,04	0,51±0,05***	0,52±0,04***
Дискоцити з виростом	3,94±0,14	6,41±0,16**	6,39±0,18**
Дискоцити з гребенем	4,30±0,15	7,31±0,25**	7,29±0,27**
Дискоцити з множинними виростами	0,68±0,04	1,41±0,02**	1,40±0,03**
Еритроцити у формі тузової ягоди	0,16±0,03	0,08±0,01**	0,08±0,01**
Куполоподібні еритроцити	0,63±0,05	1,31±0,01**	1,33±0,02**
Сферичні еритроцити	1,20±0,05	2,41±0,06***	2,43±0,07***
Еритроцити у формі злушеного м'яча	0,24±0,03	0,91±0,02***	0,92±0,02***
Дегенеративні форми	0,21±0,03	0,69±0,01***	0,70±0,02***

Примітка. Достовірність р щодо КГ: * – <0,05; ** – <0,01; *** – <0,001.

Таблиця 3

Поверхнева архітектура еритроцитарних клітин периферійної крові у 18–20 тиж вагітності, %

Морфологічні форми еритроцитів	Група жінок		
	КГ, n=30	I група, n=30	II група, n=30
Дискоцити	88,29±0,14	70,31±0,18**	70,48±0,24**
Перехідні форми	1,68±0,24	3,21±0,30**	3,24±0,31**
Передгемолітичні форми	0,68±0,07	1,31±0,12**	1,29±0,10**
Дегенеративні форми	0,21±0,03	0,71±0,07***	0,70±0,07***
Співвідношення внутрішнього та зовнішнього діаметрів еритроцитів	31,06±0,53	58,71±2,41**	59,14±2,35**

Примітка. Достовірність р щодо КГ: * – <0,05; ** – <0,01; *** – <0,001.

лей, гіпотонічні кровотечі під час пологів спостерігаються у 10% породілей та гнійно-септичні захворювання у післяпологовий період виявляють у 12% випадків [2, 11].

Головне місце у профілактиці та лікуванні ЗДА вагітних належить залізовмісним препаратам, проте слід пам'ятати і про синергічну участь мікроелементів міді і марганцю в етіології та патогенезі [13–15].

Мета дослідження: зниження частоти і тяжкості гестаційної ЗДА при багатоплідній вагітності шляхом профілактичного та лікувального вживання комплексного препарату заліза під час гестації, доведення ефективності та безпечності його застосування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективний порівняльний аналіз змін у кількісних та якісних показниках еритроцитів під час застосування комплексного препарату заліза при багатоплідній вагітності та доведена ефективність і безпечність його використання.

Під спостереженням знаходились 90 вагітних, яких розроджували на клінічній базі кафедри акушерства та гінеко-

логії № 1 у Київському обласному центрі охорони здоров'я матері та дитини (2018–2019 рр.).

До контрольної групи (КГ) увійшли 30 вагітних з одним плодом, до I групи – 30 жінок з багатоплідною вагітністю, яким не застосовували рекомендованої терапії, до II групи – 30 жінок з багатоплідною вагітністю, проведених за запропонованою нами методикою.

Для корекції залізодефіцитних станів під час вагітності нами був обраний оптимальний засіб, що поєднував високу ефективність, добру переносимість та мінімальну кількість побічних ефектів. Даним вимогам відповідав препарат Ферсінол-3 (капсули для перорального вживання компанії World Medicine), що у своєму складі містить:

- залізо (II) (у формі заліза сульфату безводного) – 50 мг;
- вітамін С (аскорбінова кислота) – 50 мг;
- цинк (у формі цинку сульфату) – 25 мг;
- вітамін РР (нікотинамід) – 10 мг;
- вітамін В₁ (тіаміну моногідрат) – 2 мг;
- вітамін В₂ (рибофлавін) – 2 мг;

Таблиця 4

Кількісні показники периферійної ланки еритронару у 28–30 тиж вагітності

Показник	Група жінок		
	КГ, n=50	I група, n=50	II група, n=50
Гемоглобін, г/л	118,4±2,4	94,1±1,5*	95,1±1,6*
Еритроцити, Т/л	3,6±0,3	2,5±0,1**	2,6±0,1**
Кольоровий показник	1,0±0,1	0,9±0,1	1,0±0,1

Примітка. Достовірність р щодо КГ: * – <0,05; ** – <0,01; *** – <0,001.

Таблиця 5

Морфологічна характеристика еритроцитів периферійної крові у 28–30 тиж вагітності, %

Морфологічні форми еритроцитів	Група жінок		
	КГ, n=30	I група, n=30	II група, n=30
Дискоцити	86,78±1,02	73,59±1,10**	83,38±0,42*
Еліпси	0,30±0,03	1,09±0,09***	0,42±0,03*
Плоскі диски	0,25±0,02	1,14±0,11***	0,40±0,02*
Дискоцити з виростом	4,31±0,25	8,14±0,91**	5,08±0,02*
Дискоцити з гребенем	4,71±0,21	7,21±0,51**	5,61±0,05*
Дискоцити з множинними виростами	0,79±0,07	1,42±0,11**	1,12±0,08*
Еритроцити у формі тузової ягоди	0,15±0,01	0,07±0,01**	0,11±0,01*
Куполоподібні еритроцити	0,91±0,08	2,41±0,14**	1,41±0,10*
Сферичні еритроцити	1,31±0,11	2,81±0,21***	1,75±0,13*
Еритроцити у форі злушеного м'яча	0,26±0,02	1,21±0,09***	0,39±0,02*
Дегенеративні форми	0,23±0,02	0,94±0,03***	0,33±0,02*

Примітка. Достовірність р щодо КГ: * – <0,05; ** – <0,01; *** – <0,001.

Таблиця 6

Поверхнева архітектоніка еритроцитарних клітин периферійної крові у 28–30 тиж вагітності, %

Морфологічні форми еритроцитів	Група жінок		
	КГ, n=30	I група, n=30	II група, n=30
Дискоцити	86,78±1,02	73,59±1,10**	83,38±0,42*
Перехідні форми	1,73±0,08	3,39±0,71**	2,43±0,22*
Передгемолітичні форми	0,73±0,05	1,42±0,07**	1,16±0,08*
Дегенеративні форми	0,24±0,02	0,94±0,09***	0,48±0,02**
Співвідношення внутрішнього та зовнішнього діаметрів еритроцитів	32,41±0,43	60,41±0,31**	42,75±0,78*

Примітка. Достовірність р щодо КГ: * – <0,05; ** – <0,01; *** – <0,001.

Таблиця 7

Кількісні показники периферійної ланки еритронару у 38–40 тиж вагітності

Показник	Група жінок		
	КГ, n=30	I група, n=30	II група, n=30
Гемоглобін, г/л	116,1±2,3	90,1±1,4*	97,6±2,1*
Еритроцити, Т/л	3,5±0,3	2,4±0,1**	2,9±0,1*
Кольоровий показник	1,0±0,1	0,9±0,1	1,0±0,1

Примітка. Достовірність р щодо КГ: * – <0,05; ** – <0,01; *** – <0,001.

- вітамін В₆ (піридоксину гідрохлорид) – 1 мг;
- вітамін В₉ (фолієва кислота) – 0,5 мг.

Складові елементи препарату взаємно доповнюють один одного – залізо краще всмоктується за наявності аскорбінової кислоти і вітамінів групи В, що також важливо у випадках хронічних запальних захворювань травного тракту (ТТ). Для випадків тяжкої анемії та анемії середньої тяжкості, а також для швидкого підвищення рівня гемоглобіну розроблена

парентеральна форма препарату Ферсінол (компанії World Medicine) в ампулах по 2 мл, рівних 100 мг заліза (II) в одній ампулі, призначена для внутрішньом'язового уведення.

Вагітні II групи отримували запропоновану нами профілактику та терапію ЗДА: профілактичне застосування засобу Ферсінол-3 у загальноприйнятій дозі: по 1 капсулі 1 раз на добу, починаючи з 14-го тижня вагітності, та по 1 капсулі 1 раз на добу по 2 тиж з перервами по 1 тиж безпосередньо до по-

Морфологічна характеристика еритроцитів периферійної крові у 38–40 тиж вагітності, %

Морфологічні форми еритроцитів	Група жінок		
	КГ, n=30	I група, n=30	II група, n=30
Дискоцити	86,41±1,21	67,34±0,81**	84,53±1,04*
Еліпси	0,32±0,03	0,99±0,05***	0,60±0,05**
Плоскі диски	0,26±0,02	0,87±0,07***	0,56±0,03**
Дискоцити з виростом	4,45±0,35	10,12±0,71***	7,25±0,38**
Дискоцити з гребенем	4,81±0,31	9,11±0,12***	1,51±0,10**
Дискоцити з множинними виростами	0,81±0,07	2,52±0,12***	1,82±0,12***
Еритроцити у формі тузової ягоди	0,14±0,01	0,05±0,01***	0,08±0,01**
Куполоподібні еритроцити	0,95±0,08	2,41±0,14***	1,82±0,11**
Сферичні еритроцити	1,33±0,09	4,11±0,12***	2,44±0,13**
Еритроцити у формі злушеного м'яча	0,27±0,02	1,27±0,03***	0,66±0,03**
Дегенеративні форми	0,25±0,02	1,21±0,02***	0,55±0,03

Примітка. Достовірність р щодо КГ: * – <0,05; ** – <0,01; *** – <0,001.

Поверхнева архітектура еритроцитарних клітин периферійної крові у 38–40 тиж вагітності, %

Морфологічні форми еритроцитів	Група жінок		
	КГ, n=30	I група, n=30	II група, n=3
Дискоцити	86,41±1,21	67,34±0,81**	84,53±1,04*
Перехідні форми	1,75±0,09	3,41±0,31**	2,53±0,21*
Передгемолітичні форми	0,73±0,05	2,41±0,14***	1,44±0,11**
Дегенеративні форми	0,25±0,02	1,18±0,14***	0,52±0,03**
Співвідношення внутрішнього та зовнішнього діаметрів еритроцитів	32,71±0,51	66,71±0,91**	45,81±0,63*

Примітка. Достовірність р щодо КГ: * – <0,05; ** – <0,01; *** – <0,001.

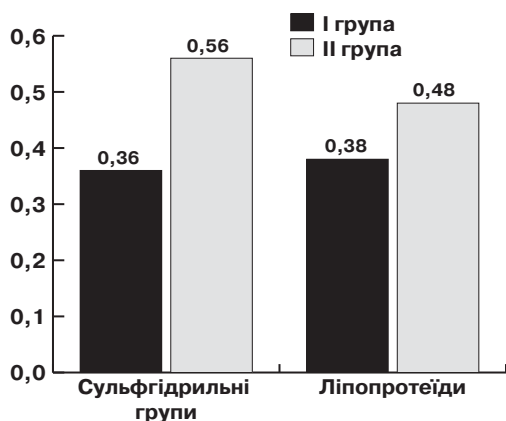
логів. Під час встановлення діагнозу залізодефіцитної анемії у вагітних кольоровий показник був нижче 0,85; вміст гемоглобіну – менше 110 г/л і рівень сироваткового заліза – нижче 9 мкмоль/л; доза препарату становила 2 капсули на добу (розділивши на два вживання до їди), а терміни і тривалість вживання препарату залежали від клініко-лабораторних показників. У разі нормалізації рівня гемоглобіну та сироваткового заліза доза препарату становила по 1 капсулі 1 раз на добу по 2 тиж з перервами по 1 тиж безпосередньо до пологів.

У 16 вагітних з II групи була діагностована тяжка анемія (виявлений рівень гемоглобіну був менше 70 г/л і рівень сиро-

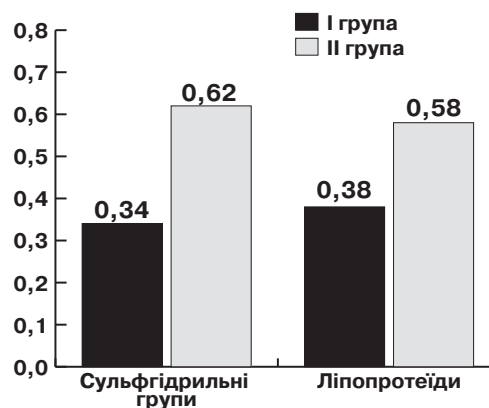
ваткового заліза – нижче 9 мкмоль/л). У цьому випадку на першому етапі лікування тяжкої анемії вагітним призначали Ферсінол для внутрішньом'язового уведення. Розрахунок дози препарату проводили індивідуально для кожної пацієнтки залежно від рівня гемоглобіну та маси тіла. Для розрахунку кількості заліза, яку необхідно компенсувати, використовували формулу:

Загальний дефіцит заліза (мг) = маса тіла (кг) × (нормальний рівень Hb – рівень Hb хворого) (г/л) × 0,24 + залізо запасів (мг).

Період парентеральної терапії визначали з урахуванням рівня гемоглобіну, і у середньому він становив від 10 до 12



Мал. 1. Вміст сульфгідрильних груп і ліпопротеїдів в еритроцитах периферійної крові у 28–30 тиж вагітності у пацієнок II групи



Мал. 2. Вміст сульфгідрильних груп і ліпопротеїдів в еритроцитах периферійної крові у 38–40 тиж вагітності у пацієнок II групи

ін'єкцій препарату Ферсінол з подальшим переходом на таблетовану форму Ферсінол-3 по 1 капсулі 2 рази на добу по 2 тиж з перервами по 1 тиж безпосередньо до пологів. Ефективність терапії оцінювали щотижня за суб'єктивною оцінкою поліпшення самопочуття і за даними лабораторних показників периферійної крові.

Загальноклінічні методики містили в собі клінічні, загальний аналіз крові і визначення сироваткового заліза (Г. І. Назаренко та співавт., 2001). Кількісне визначення концентрації сульфгідрильних груп і ліпопротеїдів у еритроцитарних елементах периферійної крові проводили методом цитоспектрофотометрії (Г.І. Назаренко та співавт., 2001). Вивчення поверхневої архітектури еритроцитарних мембран проводили методом електронної сканувальної мікроскопії (С.А. Сиченко та співавт., 2001).

Математичні методи дослідження були виконані згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера (2013) з використанням комп'ютера «Pentium-IV». Достовірність відмін пар середніх обчислювали за допомогою критеріїв Стюдента та Фішера. Графіки оформлювали за допомогою програми «Microsoft Excel 7.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу кількісних показників периферійної ланки еритроциту у 18–20 тиж вагітності (табл. 1) нами не встановлено достовірних розбіжностей між I і II групами ($p > 0,05$). Аналогічна закономірність простежувалася і з боку морфологічної характеристики еритроцитів (табл. 2), поверхневої архітектури еритроцитарних клітин (табл. 3) і вмісту сульфгідрильних груп і ліпопротеїдів у мембранах еритроцитів.

У 28–30 тиж вагітності основні показники червоної крові (табл. 4) також достовірно не відрізнялися залежно від використовуваної лікувально-профілактичної методики ($p > 0,05$). Порівняно з цим відзначені достовірні розбіжності під час оцінювання морфологічної характеристики еритроцитів у цей самий термін вагітності (табл. 5). Серед позитивних моментів слід зазначити достовірне збільшення кількості дискоцитів (I група – $73,59 \pm 1,10\%$; II група – $83,38 \pm 0,42\%$; $p < 0,05$) на тлі одночасного зменшення кількості еліпсів (I

група – $1,09 \pm 0,09\%$; II група – $0,42 \pm 0,03\%$; $p < 0,05$); плоских дисків (I група – $1,14 \pm 0,11\%$; II група – $0,40 \pm 0,02\%$; $p < 0,05$); куполоподібних (I група – $2,41 \pm 0,14\%$; II група – $1,41 \pm 0,10\%$; $p < 0,05$) і сферичних еритроцитів (I група – $2,81 \pm 0,21\%$; II група – $1,75 \pm 0,13\%$; $p < 0,05$).

Така сама ситуація спостерігалася і під час аналізу поверхневої архітектури еритроцитарних клітин (табл.6). Завдяки використанню запропонованої нами методики відзначено достовірне зменшення кількості перехідних форм (I група – $3,39 \pm 0,71\%$; II група – $2,43 \pm 0,22\%$; $p < 0,05$); передгемолітичних (I група – $1,42 \pm 0,07\%$; II група – $1,16 \pm 0,08\%$; $p < 0,05$) і дегенеративних форм (I група – $0,94 \pm 0,09\%$; II група – $0,48 \pm 0,02\%$; $p < 0,05$), а також співвідношення внутрішнього і зовнішнього діаметрів еритроцитів (I група – $60,41 \pm 0,31$; II група – $42,75 \pm 0,78$; $p < 0,05$). На тлі істотних змін, що відбуваються, з боку морфологічної характеристики еритроцитів при використанні запропонованої нами методики відбулося істотне збільшення співвідношення вмісту сульфгідрильних груп і ліпопротеїдів у мембранах еритроцитів (мал. 1).

Описана вище ситуація щодо кількісних і якісних показників червоної крові цілком збереглася і напередодні розродження (табл. 7–9 та мал. 2).

ВИСНОВКИ

Отже, використання запропонованої нами лікувально-профілактичної методики статистично достовірно дозволяє змінити еритропоез у жінок при багатоплідній вагітності, а саме: підвищити якість еритроцитів, загальмувати їхнє старіння і, тим самим, зменшити кількість трансформованих і передгемолітичних форм клітин при одночасному збільшенні вмісту нормальних дискоцитів, а також наявності дефектів у мембранах еритроцитів, як за формою, так і за ступенем вираженості. Клінічно це проявилось достовірним зниженням частоти і тяжкості розвитку ЗДА у вагітних II групи в 1,6 рази.

Комплексний склад препаратів Ферсінол та Ферсінол-3 з урахуванням ефективної протіанемічної дії можна вважати оптимальним для профілактики та лікування ЗДА при багатоплідній вагітності і рекомендувати для застосування у практичній охороні здоров'я.

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

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

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Wiegiersma A.M., Dalman C., Lee B.K. et al. (2019) Association of Prenatal Maternal Anemia With Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Psychiatry*, Sept. 18. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.2309.
- WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_ru.pdf).
- Iron Deficiency Anaemia, Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001.
- Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В. Железодефицитная анемия беременных: профилактика и лечение. *PMЖ*. 2018;26(2-1):59-64. [Dobrokhotova Yu. E., Bakhareva I. V. Iron deficiency anemia of pregnant women: prevention and treatment. *RMJ*. 2018;26(2-1):59–64.] (In Russ.)
- J. Harper. Iron Deficiency Anemia Treatment & Management. Medscape 2016. Оригинал статьи: <https://www.kp.ru/guide/anemija-pri-beremennosti.html>
- Ризаева Л.К. Эпидемиология распространенности железодефицитной анемии // *International scientific review*. – 2017. – Vol. 2 (33). – P. 108–109.
- Савченко Т.Н., Агаева М.И., Дергачева И.А. Железодефицитная анемия как фактор риска угрозы прерывания беременности // *PMЖ*. – 2014.
- Friedrich J.R., Friedrich B.K. Prophylactic Iron Supplementation in Pregnancy: A Controversial Issue. *Biochem Insights*. 2017;27:10 doi:10.1177/1178626417737738.
- Протопопова Т.А. Железодефицитная анемия и беременность. *PMЖ. Мать и дитя*. 2012;20(17):862-866. [Protoporova T.A. Iron deficiency anemia and pregnancy. *RMJ. Mother and child [RMJ. Mat' i ditya]*. 2012;20(17): 862-866.] (In Russ.)
- Badfar G., Shohani M., Soleymani A., Azami M. Maternal anemia during pregnancy and small for gestational age: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;1:131. doi: 10.1080/14767058.2017.1411477.
- Benciaoiva G., Burkhardt T., Breyman C. Anemia prevalence and risk factors in pregnancy. *Eur. J. Intern. Med*. 2012;23(6):529-533.
- Beucher G., Grossetti E., Simonet T. et al. Iron deficiency anemia and pregnancy Prevention and treatment. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod*. 2011;40(3):185–200.
- Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И. Основные метаболиты феррокинетики в дифференциальной диагностике анемического синдрома // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61 (4). – С. 219–223.
- Устинов О. Залізодефіцитна анемія: протокол спеціалізованої медичної допомоги. – 2016; <https://www.umj.com.ua/article/93084/>
- Turner J., Parsi M., Badireddy M. Anemia // *StatPearls [Internet]*. – 2020; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499994/>

Статья поступила в редакцию 27.05.2020

ФЕРСІНОЛ



Швидка та ефективна терапія при вираженому дефіциті заліза

Лікування і профілактика дефіциту заліза
у разі недостатньої ефективності
перорального прийому
залізовмісних препаратів

Fe III⁺

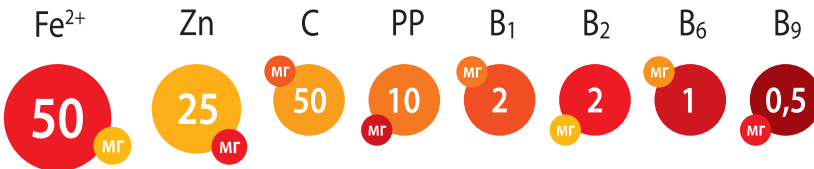


Розчин
для ін'єкцій
100 мг / 2 мл
ФЕРСІНОЛ
Стерильно



Fe II⁺

Комбінація заліза та вітамінів



у формі пеллет

ФЕРСІНОЛ. Склад: діюча речовина: заліза (III) гідроксид полімальтозний комплекс; 1 ампула (2 мл) містить заліза (III) гідроксид полімальтозний комплекс у перерахунку на залізо (III) 100 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антіанемічні засоби. Препарати тривалентного заліза для парентерального застосування. Код АТХ В03А С01. **Показання.** Застосування препарату показано для швидкої та ефективної замісної терапії при вираженому дефіциті заліза та для лікування і профілактики дефіциту заліза у разі недостатньої ефективності, неефективності або неможливості перорального прийому залізовмісних препаратів, наприклад: при непереносимості або нечутливості до терапії пероральними препаратами заліза; у разі мальабсорбції або небажання хворого тривалий час і регулярно застосовувати пероральні препарати заліза; за наявності захворювань шлунково-кишкового тракту, коли пероральні препарати заліза можуть спровокувати загострення хвороби. **Протипоказання.** Гіперчутливість до полімальтозного комплексу гідроксиду заліза в анамнезі; анемія, не пов'язана з дефіцитом заліза; надлишок заліза в організмі (гемосидероз, гемохроматоз); порушення процесу утилізації заліза; синдром Ослера-Рандко-Вебера, хронічний поліартрит, бронхіальна астма, інфекційні захворювання нирок у гострій стадії, некомпенсований цироз печінки, інфекційний гепатит, І-й тримістр вагітності. **Побічні реакції.** Неправильна техніка введення препарату може призвести до забарвлення шкіри, появи болючості і запалення у місці ін'єкції. У поодиноких випадках можуть виникати такі небажані ефекти: біль у суглобах; збільшення лімфатичних вузлів; проносниці; головний біль; нездужання; розлади з боку травного тракту; нудота; блювання, які лікуються симптоматично. Ін'єкції можуть розвиватися алергічні чи анафілактичні реакції. **Діти.** Не призначати дітям віком до 4-х місяців. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ФармаВіжн Сан, ве Тідж, А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЛІМІТЕД, Велика Британія. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ МОЗ України №626 від 25.09.2015 р. РП №УА/14652/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

ФЕРСІНОЛ-З. Рекомендації щодо споживання. Рекомендуються в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело заліза, цинку та вітамінів (С, РР, групи В) з метою корекції залізо- та цинкдефіцитних станів, гіпо- та авітамінозів С, РР, групи В. **Особливості застосування.** Перед початком застосування рекомендована консультація лікаря. Для уникнення зниження всмоктування заліза не рекомендується запивати капсули чорним чаєм, каваю, молоком. Не має клінічного значення темне забарвлення випорожнень та пов'язане з введенням заліза, що залишилось. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до складових компонентів; гемосидероз, гемохроматоз; печінкова недостатність; анемія, не викликані дефіцитом заліза (апластична, гемолітична, сірвохрестична та свинцева анемія; мегалобластна анемія, викликана ізольованим дефіцитом вітаміну В12 або фолієвої кислоти). Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. **Виробник.** «Е.П.І.Ко.», Єгипет. **Заявник.** «УОРЛД МЕДИЦИН ЛІМІТЕД», Велика Британія. **Науково-експертна оцінка ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування МОЗ України» №18 від 17.02.2017 р.** Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

Скринінгова коагулограма при фізіологічному перебігу вагітності

С.І. Жук¹, І.В. Ус²

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

²Перинатальний центр м. Києва

Мета дослідження: оцінювання показників скринінгових коагуляційних тестів за умов фізіологічного перебігу вагітності.

Матеріали та методи. Проведено дослідження показників скринінгової коагулограми за участю 124 пацієнток із фізіологічною вагітністю у термінах 12–14, 20–22, 28–30 та 37–40 тиж гестації. До групи контролю увійшли 82 пацієнтки, що знаходились на прегравідарному етапі планування вагітності. Показники коагулограми визначали на коагулометрі HELENA 2000. Досліджували активований частковий тромбластиновий час, відсоток протромбіну за Квіком та рівень фібриногену.

Результати. Протягом фізіологічної вагітності визначено динамічне статистично значуще підвищення рівня фібриногену у плазмі крові. Даний показник при доношеній вагітності відрізнявся від показника невагітних жінок в 1,8 разу. Протягом всієї фізіологічної вагітності не зафіксовано статистично значущої динаміки активованого часткового тромбластинового часу та відсотку протромбіну за Квіком, однак спостерігалась тенденція щодо даних показників у бік зростання коагуляційного потенціалу зі збільшенням терміну гестації.

Заключення. Під час оцінювання скринінгової коагулограми слід враховувати у першу чергу термін вагітності, а не порівнювати отримані значення із референтними показниками для невагітних жінок.

Ключові слова: скринінгова коагулограма, система гемостазу, рівень фібриногену, відсоток протромбіну за Квіком, активований частковий тромбластиновий час.

Screening coagulation tests in normal pregnancy

S.I. Zhuk, I.V. Us

The objective: to evaluate the performance of screening coagulation tests in normal pregnancy.

Materials and methods. A study of screening coagulation tests was conducted with the participation of 124 patients with normal pregnancy in terms of 12–14, 20–22, 28–30 and 37–40 weeks of gestation. The control group consisted of 82 patients who were at the pregravid stage of pregnancy planning. Coagulation tests were determined on a HELENA 2000 coagulometer. Namely, the activated partial thromboplastin time, the percentage of prothrombin by Quick and fibrinogen were examined.

Results. During normal pregnancy, a dynamic, statistically significant increase in plasma fibrinogen level was determined. This indicator during full-term pregnancy differed from that of non-pregnant women by 1.8 times. During all normal pregnancies, there was no statistically significant dynamics of the activated partial thromboplastin time and the percentage of prothrombin by Quick, but there was a tendency towards these indicators increase in coagulation potential with an increase in the gestation term.

Conclusion. When assessing a screening coagulation tests, pregnancy term should be taken into account first of all, rather than comparing the obtained values with reference indices for non-pregnant women.

Key words: screening coagulation tests, hemostatic system, fibrinogen level, prothrombin percentage by Quick, activated partial thromboplastin time.

Скрининговая коагулограмма при физиологическом течении беременности

С.И. Жук, И.В. Ус

Цель исследования: оценка показателей скрининговых коагуляционных тестов при физиологическом течении беременности.

Материалы и методы. Проведено исследование показателей скрининговой коагулограммы при участии 124 пациенток с физиологической беременностью в терминах 12–14, 20–22, 28–30 и 37–40 нед гестации. В группу контроля вошли 82 пациентки, которые находились на прегравидарном этапе планирования беременности. Показатели коагулограммы определяли на коагулометре HELENA 2000. Исследовали активированное частичное тромбластиновое время, процент протромбина по Квику и уровень фибриногена.

Результаты. В течение физиологической беременности определено динамическое статистически значимое повышение уровня фибриногена в плазме крови. Данный показатель при доношенной беременности отличался от показателя небеременных женщин в 1,8 раза. В течение всей физиологической беременности не отмечено статистически значимой динамики активированного частичного тромбластинового времени и процента протромбина по Квику, но при этом наблюдалась тенденция относительно данных показателей в сторону роста коагуляционного потенциала с увеличением термина гестации.

Заключение. При оценке скрининговой коагулограммы следует учитывать в первую очередь срок беременности, а не сравнивать полученные значения с референтными показателями для небеременных женщин.

Ключевые слова: скрининговая коагулограмма, система гемостазу, уровень фибриногена, процент протромбина по Квику, активированное частичное тромбластиновое время.

У сучасному акушерстві діагностиці стану системи гемостазу у вагітних приділяється досить багато уваги. На сьогодні в лабораторному оцінюванні гемостазу спостерігається тенденція до пошуку «ідеального тесту», який би повною мірою протягом короткого часу відображав стан процесів згортання крові. Слід відзначити, що у скринінгових тестах, які активно використовуються, відсутня стандартизація результатів тестів, особливо за використання реактивів різних фірм-виробників. Крім того, дані тести оцінюють систему гемостазу не в цілому, а лише окремі її ланки. Також референтні показники для вагітних на різних термінах гестації для більшості сучасних методів лабораторної

діагностики відсутні. Клінічні лабораторії, як правило, використовують нормативні інтервали для невагітних жінок, що є неприйнятними для вирішення клінічних завдань під час вагітності [6].

Порушення в системі гемостазу – доволі часта причина як материнських ускладнень, так і негативних перинатальних наслідків. І такі клінічні ситуації нерідко потребують консолідації зусиль лікарів різних спеціальностей. Та на практиці гематологи і акушери-гінекологи розглядають гестаційні зміни гемостазу дещо по-іншому. Перші найчастіше вважають, що це період життя жінки із наростанням гемостатичного потенціалу, що проявляється гіперагрегацією та гіперкоагуляцією із активацією внутріш-

носудинного згортання крові та суттєвим зростанням ризиків тромбозу. Другі у першу чергу розглядають можливі перинатальні ускладнення з гематологічних причин. Мають рацію і ті, й інші.

Тож сьогодні гематологи, консультуючи вагітних, пацієнток із репродуктивними втратами в анамнезі, намагаються опанувати акушерство, екстраполюючи результати лабораторних тестів вагітних пацієнток на невагітних жінок, формулюючи певні діагнози і призначаючи відповідне лікування, а акушери-гінекологи, навпаки, намагаються отримати нові знання з гематології для надання ефективної допомоги таким пацієнткам. І на сьогодні ми, схоже, перебуваємо на етапі формування нової, особливої спеціальності – репродуктивної гемостазиології.

Для акушера-гінеколога забезпечення гемостатичної рівноваги – принципове завдання: певні порушення у системі гемостазу можуть запустити цілий каскад патологічних реакцій та бути загрозою для життя жінки та/або плода. Моніторинг показників згортання крові дозволяє прогнозувати розвиток того чи іншого материнського ускладнення. Ураховуючи гемостазиологічні особливості під час вагітності, акушер-гінеколог спільно із гематологом може заздалегідь коригувати стани, що є загрозливими для нормальних пологів. Тому досить часто необхідно здійснювати детальний аналіз показників гемокоагуляції з оцінюванням допустимих значень на етапі прегравідарної підготовки, протягом вагітності, після розродження для проведення диференціальної діагностики акушерських (хірургічних) та гематологічних причин кровотечі, а також під час вибору пацієнток, які потребують пролонгованої тромбoproфілактики [3].

Однак необхідно розуміти, що інтерпретація порушень системи гемостазу під час вагітності повинна відрізнятися від ситуації поза гестацією. Адже під час вагітності відбуваються зміни у всіх ланках системи гемостазу: підвищується активність прокоагулянтів та знижується антикоагулянтний потенціал, посилюються адгезивні та агрегаційні властивості тромбоцитів, пригнічується фібринолітична активність [5, 8]. Фізіологічна вагітність по суті є вже тромбогенним станом. Тому під час оцінювання скринінгової коагулограми слід ураховувати у першу чергу термін вагітності, а не порівнювати отримані значення із референтними показниками для невагітної популяції.

У вагітної слід оцінювати не лише дані стандартних скринінгових тестів, а в першу чергу анамнестичні фактори ризику. Сьогодні сумарний ризик тромбозів визначають за кількістю балів, і головна мета розроблення такої ідеальної бальної шкали – обґрунтування призначення низькомолекулярних гепаринів у профілактичних дозах [7]. На жаль, незважаючи на велику кількість наукових робіт, поки що не знайдені маркери тромбінемії та фібринолізу, на підставі яких акушер-гінеколог міг би призначити профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів та оцінювати їхню ефективність як для матері, так і для плода.

У розвитку перинатальних ускладнень, пов'язаних із порушеннями гемостазу, лежать процеси локального гемостазу, і основним визначальним фактором тут є ендотелій. Саме пошкодження ендотелію призводить до розбалансування системи локального гемостазу.

Локальний гемостаз великою мірою залежить від типу кровообігу у кожному конкретному органі. Усі органи розподіляють за потоком на два типи: із високим та низьким потоком. В органах із високим потоком переважає первинний гемостаз, а в органах із низьким – коагуляційний. Це важливо розуміти, щоб правильно визначати клінічну тактику – використовувати антикоагулянти чи антиагреганти [1].

Плацента – складний орган, в якому одночасно наявні і низькі і високі потоки. Крім того, система мати–плацента–плід є достатньо саморегульованою системою. Лінія живлення в матці проходить через спіральні артерії, які структурно трансформуються під час раннього періоду вагітності, а потік крові збільшується приблизно у 100 разів. З іншого боку, зменшення швидкості потоку у міжворсинчастому просторі внаслідок термінальної ди-

латації артерій дає достатньо часу для газообміну, коли потреби плода збільшуються. Тому оцінювання локального гемостазу з урахуванням маркерів ендотеліальної дисфункції на різних термінах гестації є досить перспективним та буде мати велике значення для ефективної профілактики перинатальних ускладнень, асоційованих із тромбофілічними станами. Однак дослідження даних параметрів під час вагітності доцільне лише у групах ризику щодо розвитку таких ускладнень [2].

Мета дослідження: оцінювання показників скринінгових коагуляційних тестів за умов фізіологічного перебігу вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У Перинатальному центрі м. Києва проведено дослідження скринінгових показників системи гемостазу за участю 124 пацієнток із фізіологічним перебігом вагітності.

Критеріями включення були: вік 18–38 років, одноплідна неускладнена вагітність, відсутність соматичних захворювань та обтяженого акушерського анамнезу.

Розродження у 90 зі 124 жінок відбулось шляхом вагінальних фізіологічних пологів, у 34 – шляхом планового кесарева розтину з акушерських причин та екстрагенітальних показань: тазове передлежання плода, оперована матка після кесарева розтину в анамнезі, травма таза в анамнезі, лазерна коагуляція сітківки.

До групи контролю увійшли 82 пацієнтки, що знаходились на прегравідарному етапі планування вагітності, без обтяженого репродуктивного та соматичного анамнезу.

Клінічно важливим вважали урахування показників системи гемостазу у терміні вагітності, асоційованих із критичними періодами для гестаційного процесу. Такі періоди визначаються гестаційними змінами спіральних артерій, адже успіх розвитку вагітності неможливий без складних процесів ангиогенезу. Вони у першу чергу супроводжуються формуванням та становленням розвитку ворсинчастого дерева плаценти, судинної системи матки, зростанням об'єму крові, що протікає через матку у II та III триместрах гестації і дозволяє адекватно забезпечити ріст і розвиток плода та гемодинамічну адаптацію організму жінки до вагітності.

Відкриття устя спіральних артерій у міжворсинчастий простір відбувається до 12–14-го тижня гестації та зумовлює виникнення матково-плацентарного кровообігу. Термін 16–22 тиж відповідає другій хвилі інвазії трофобласта та завершенню формування плаценти. Різке наростання факторів росту плаценти до максимальних значень відбувається у 28–30 тиж гестації. Зниження темпів ангиогенезу, росту плаценти і поява в ній дистрофічних процесів відбувається у доношеному терміні вагітності – 37–40 тиж [4].

Зазначені дані стали підґрунтям для вибору контрольних термінів дослідження: 12–14, 20–22, 28–30 та 37–40 тиж гестації.

Усі жінки надавали усну та письмову інформовану згоду на включення їх у дослідження. Забір крові для тестування проводили із використанням вакуумних систем у пробірки із 3,8% цитратом натрію. Показники коагулограми визначали на коагулометрі HELENA 2000. А саме – досліджували активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), відсоток протромбіну за Квіком та рівень фібриногену.

АЧТЧ – тест, що використовується для діагностики дефіциту факторів внутрішнього шляху згортання крові – VIII, IX, XI, XII, наявність вовчакового антикоагулянта. Даний тест є клотінговим, тобто заснованим на визначенні часу утворення згустку. Спочатку активували досліджувану плазму реактивом АЧТЧ, а потім додавали хлорид кальцію і вимірювали час згортання у секундах.

Оцінювання зовнішнього шляху згортання проводили за результатами протромбінового тесту, а саме – відсотком протромбіну за Квіком. Це скринінговий лабораторний тест, що імітує зовнішній шлях згортання крові, а саме: час згортання рекальцифікованої плазми після додавання тканинного тромбопластину певної чутливості до дефіциту факторів протромбінового комплексу (V, VII, X, II).

Під час оцінювання відсотку протромбіну за Квіком проводять порівняння протромбінового часу пацієнта із калібруваль-

Показники скринінгової коагулограми
у жінок досліджуваних груп

Група дослідження	АЧТЧ, с	% протромбіну за Квіком	Фібриноген, г/л
Основна, n=124: 12–14 тиж	29,1±0,9	99±6,3	3,96±0,27
20–22 тиж	27,0±1,1	99±5,2	4,4±0,21
28–30 тиж	26,4±1,0	100±6,1	4,7±0,28
37–40 тиж	24,5±0,9	116±5,9	5,5±0,22
Контрольна, n=82	30,2±1,2	98±4,6	3,1±0,19

ним графіком протромбінового часу контрольної плазми. Принципом побудови даного калібрувального графіка є залежність протромбінового часу від відсотку вмісту факторів протромбінового комплексу. На сьогодні дана форма визнана у світі як більш стандартизована порівняно із протромбіновим індексом, яка має більш високу діагностичну чутливість до дефіциту факторів у ділянці низьких значень.

Рівень фібриногену плазми крові визначали за Клаусом. Метод Клауса – це метод кількісного визначення рівня фібриногену, заснований на вимірюванні часу утворення згустку. Дослідження проводили у розведеній плазмі після додавання тромбінового реагента. Час утворення згустку пропорційний концентрації фібриногену.

Статистичне оброблення отриманих даних здійснено за допомогою електронної програми Microsoft Office 2007 for Windows XP Professional, STATISTICA 6,0 (Stat. Soft. Inc., США) з визначенням достовірності відмінностей при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Протягом фізіологічної вагітності визначено динамічне статистично значуще підвищення рівня фібриногену у плазмі крові. При цьому максимальні рівні виявлені у жінок із доношеною вагітністю напередодні розродження, які становили до 6,8 г/л. Такі показники відрізняються від показника невагітних жінок в 1,8 разу.

Протягом всієї фізіологічної вагітності не відзначено статистично значущої динаміки скринінгових показників коагуляційного гемостазу – АЧТЧ та відсотку протромбіну за Квіком. Коливання медіани даних показників у бік гіперкоагуляції не мали статистичної значущості порівняно із невагітними жінками (таблиця).

Сведения об авторах

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

Ус Ирина Владимировна – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45, Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 734-12-76. E-mail: irinaus.obgyn@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Дубей Л. Доповідь: «Система згортання крові в клінічній практиці: сучасна тактика діагностики, лікування та моніторингу» / Практичний лекторій «Невідкладні стани в практиці акушера-гінеколога» // Жіночий лікар. – 2017. – № 3. – С. 20–25.
- Жук С.І., Ус І.В., Атаманчук І.М. Тромбофілії та невиношування вагітності: сучасне бачення проблеми // Здоров'я України. – 2012. – № 4 (8). – С. 28.
- Момот А.П., Кудинова І.Ю., Белозеров Д.Е. Физиологическая беременность – модель несостоявшегося тромбоза // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2016. – № 67. – С. 297–298.
- Патофизиология плода и плаценты / Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Белоцерковцева Л.Д. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 176 с.
- Hannah Cohen, Patrick O'Brien. Disorders of thrombosis and hemostasis in pregnancy: a guide to management // Second Edition. – London, 2015. – 435 p.
- Pal B. Szecsi, Maja Jørgensen, Anna Klajnbar, Malene R. Andersen, Nina P. Colov, Steen Stender. Haemostatic reference intervals in pregnancy // Thromb Haemost. – 2010. – № 103. – P. 718–727.
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Reducing the risk of Thrombosis and Embolism during Pregnancy and Puerperium. Green-Top Guideline № 37b. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2015.
- Sue Pavord, Beverley Hunt. The obstetric hematology manual: a guide to management // Second Edition. – Cambridge, 2018. – 345 p.

Статья поступила в редакцию 05.04.2020

Питання профілактики преєклампсії у жінок з ожирінням

С.П. Посохова, С.В. Николаєва, К.О. Ніточко
Одеський національний медичний університет

Мета дослідження: оцінювання ефективності профілактики преєклампсії у вагітних з ожирінням із застосуванням L-аргініну під час гестації.

Матеріали та методи. До основної групи увійшли 38 жінок із ожирінням (I ст. – 15, II ст. – 12, III ст. – 11), яким призначали комплексну профілактику преєклампсії: з 12 тиж вагітності 150 мг ацетилсаліцилової кислоти 1 раз на день, а з 16 тиж – розчин L-аргініну (Тивортін аспартат) по 5 мл (1 г) 4 рази на добу протягом 2 міс. До групи порівняння увійшли 30 вагітних з ожирінням II–III ст., які не отримували профілактичного лікування. До контрольної групи включено 30 здорових вагітних. До початку профілактичного лікування та у динаміці у всіх вагітних з ожирінням визначали у сироватці крові рівні асоційованого з вагітністю протеїну плазми А (РАРР-А), плацентарного фактора росту (PIGF), аргініну та лептину.

Результати. У вагітних з ожирінням вже у I триместрі спостерігається достовірно вищий рівень лептину порівняно з основною групою та достовірно нижчий рівень плацентарного фактора росту, що є вірогідними тригерами розвитку преєклампсії та інших гестаційних ускладнень.

Після проведеного профілактичного лікування з L-аргініном протягом 2 місяців (у 16–24 тиж) у вагітних основної групи спостерігались такі тенденції: рівень L-аргініну не змінювався, був сталим; рівень лептину відрізнявся залежно від ступеня ожиріння, але не мав високого критичного значення. Позитивною тенденцією було зростання рівня плацентарного фактора росту у жінок основної групи, що свідчило про нормальну плацентацию та попередження розвитку ранньої преєклампсії.

Заключення. Отже, у вагітних основної групи після проведеної комплексної профілактики розвитку преєклампсії ацетилсаліциловою кислотою та L-аргініном (Тивортін) протягом 2 міс частота розвитку ранньої преєклампсії тяжкого ступеня знизилась у 4,4 рази, що є сприятливим фактором збереження здоров'я жінки та зниження перинатальних втрат. Додатковий L-аргінін у раціоні знизив частоту розвитку преєклампсії у вагітних з ожирінням, сприяючи розширенню судин через збільшення вироблення оксиду азоту, що може бути одним з позитивних факторів патогенетичного лікування.

Ключові слова: вагітність, ожиріння, преєклампсія, лептин, оксид азоту, L-аргінін.

Preeclampsy prevention issues in women with obesity

S.P. Posokhova, S.V. Nikolaeva, K.O. Nitochko

The objective: evaluation of the effectiveness of the prevention of preeclampsia in pregnant women with obesity using L-arginine during pregnancy

Materials and methods. Materials and methods. The main group consisted of 38 obese women (1st century – 15th, 2nd century – 12th, 3rd century – 11), who were prescribed complex prevention of preeclampsia: from 12 weeks of pregnancy 150 mg of aspirin once a day, and from 16 weeks the solution L-arginine (Tivortin aspartate) 5 ml (1 g) 4 times a day for 2 months. The comparison group included 30 pregnant women with obesity of the II-III stage who did not receive preventive treatment. The control group consisted of 30 healthy pregnant women.

By the beginning of prophylactic treatment and in the dynamics of all obese pregnant women, the level of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), placental growth factor (PIGF), arginine and leptin was determined in blood serum.

Results. In pregnant women with obesity, already in the first trimester a significantly higher level of leptin is observed compared to the main group and the level of placental growth factor is significantly lower, which are significant triggers for the development of preeclampsia and other gestational complications. After the prophylactic treatment of pregnant women of the main group with L-arginine for 2 months (at 16–24 weeks), the following trends were observed: the level of L-arginine did not change, was constant. Leptin levels differed depending on the degree of obesity, but did not have a high critical value. A positive trend was the growth of placental growth factor in women of the main group, which indicated normal placentation and the prevention of early preeclampsia.

Conclusions. Thus, in pregnant women of the main group, after comprehensive prevention of the development of preeclampsia with aspirin and L-arginine (Tivortin) for 2 months, the incidence of severe severe preeclampsia decreased by 4.4 times, which is a favorable factor in maintaining a woman's health and reducing perinatal losses. Additional L-arginine in the diet reduced the frequency of preeclampsia in pregnant women with obesity, contributing to vasodilation due to increased production of nitric oxide, may be one of the positive factors of pathogenetic treatment.

Keywords: pregnancy, obesity, preeclampsia, leptin, nitric oxide, L-arginine.

Вопросы профилактики преэклампсии у женщин с ожирением

С.П. Посохова, С.В. Николаева, К.А. Ниточко

Цель исследования: оценка эффективности профилактики преэклампсии у беременных с ожирением с применением L-аргинина во время гестации.

Материалы и методы. В основную группу вошли 38 женщин с ожирением (I ст. – 15, II ст. – 12, III ст. – 11), которым назначали комплексную профилактику преэклампсии: с 12 нед беременности 150 мг ацетилсалициловой кислоты 1 раз в день, а с 16 нед – раствор L-аргинина (Тивортин аспартат) по 5 мл (1 г) 4 раза в сутки в течение 2 мес. В группу сравнения вошли 30 беременных с ожирением II–III ст., которые не получали профилактического лечения. В контрольную группу включены 30 здоровых беременных. К началу профилактического лечения и в динамике у всех беременных с ожирением определяли в сыворотке крови уровни ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (РАРР-А), плацентарного фактора роста (PIGF), аргинина и лептина.

Результаты. У беременных с ожирением уже в I триместре наблюдается достоверно выше уровень лептина по сравнению с основной группой и достоверно ниже уровень плацентарного фактора роста, что является вероятными триггерами развития преэклампсии и других гестационных осложнений.

После проведенного профилактического лечения L-аргинином в течение 2 мес (в 16–24 нед) у беременных основной группы наблюдались следующие тенденции: уровень L-аргинина не менялся, был постоянным; уровень лептина отличался в зависимости от степени ожирения, но не имел высокого критического значения. Положительной тенденцией был рост уровня плацентарного фактора роста у женщин основной группы, что свидетельствовало о нормальной плацентации и предупреждении развития ранней преэклампсии.

Заключение. Таким образом, у беременных основной группы после проведенной комплексной профилактики развития преэклампсии ацетилсалициловой кислотой и L-аргинином (Тивортин) в течение 2 мес частота развития ранней преэклампсии тяжелой степени снизилась в 4,4 раза, что является благоприятным фактором сохранения здоровья женщины и снижения перинатальных потерь. Дополнительный L-аргинин в рационе снизил частоту развития преэклампсии у беременных с ожирением, способствуя расширению сосудов из-за увеличения выработки оксида азота, что может быть одним из положительных факторов патогенетического лечения.

Ключевые слова: беременность, ожирение, преэклампсия, лептин, оксид азота, L-аргинин.

Преэклампсія (ПЕ) та еклампсія є провідними причинами материнської та перинатальної захворюваності і смертності. На сучасному етапі немає єдиної теорії етіології та патогенезу даного ускладнення, що є предметом дискусії та аналізу. Патолофізіологія преэклампсії включає як материнські, так і плодові та плацентарні фактори. Порушення ліпідного метаболізму на ранніх етапах вагітності асоціюються з високим ризиком розвитку преэклампсії [1, 3, 4]. Перспективне дослідження продемонструвало лінійну залежність між збільшенням індексу маси тіла та підвищенням ризику розвитку преэклампсії [17]. Експерти ВООЗ прогнозують, що до 2025 року кількість людей, що мають надмірну масу тіла, досягне 300 млн [16].

Діагностичним критерієм ожиріння під час вагітності є величина індексу маси тіла (ІМТ) >30 кг/м². Так, було виявлено, що ІМТ >30 кг/м² підвищує ризик розвитку преэклампсії у 2–3 рази, у той час як збільшення показника ІМТ на 5–7 кг/м² перед вагітністю подвоює ризик розвитку цього ускладнення [3, 5, 17]. Цілком ймовірно, що ожиріння збільшує сприйнятливність до розвитку преэклампсії за рахунок індукування хронічного запалення та ендотеліальної дисфункції. Це може синергізувати з ангіогенними факторами плаценти та індукує мікроангіопатичні особливості ПЕ. Залучення ліпідного обміну у патогенезі преэклампсії виражається у накопиченні тригліцеридів клітинами ендотелію з формуванням системного ендотоксикозу, ендотеліальної дисфункції і, як наслідок, розвитком клінічної картини преэклампсії різних ступенів тяжкості [3, 7, 13, 14].

У разі розвитку преэклампсії у плаценті суттєво зростає експресія лептину [2, 8, 9]. Лептин – це пептидний гормон, який регулює енергетичний обмін, і його продукування корелюється геном ожиріння. Показана кореляція рівня сироваткового лептину з індексом маси тіла вагітних (>30 кг/м²). Плацента продукує велику кількість мРНК лептину протягом всього періоду гестації. При ожирінні та аномальній концентрації лептину фіксують патологічні зміни ендометрія, дефекти імплантації та раннього ембріогенезу, а також звичне невиношування [2, 3, 6].

У вагітних, що страждають на ожиріння, у разі розвитку преэклампсії рівень лептину у сироватці крові був вищий, ніж у здорових вагітних [2, 1, 15]. На тлі неспроможності маткових спіральних артерій лептин може проявляти свої ангіогенні властивості. Лептин знижує проліферацію цитотрофобластів, і рання зміна, яка спостерігається при преэклампсії, пов'язана з недостатньою проліферацією цитотрофобластів, міграцією та інвазивністю цих клітин у матку. Було висловлено припущення, що гіперлептинемія може відігравати певну роль при ішемії плаценти та сприяти розвитку преэклампсії [2, 4, 7]. Нещодавніми дослідженнями встановлено, що при зростанні ступеня тяжкості преэклампсії у крові вагітних зростала концентрація лептину та зменшувалась у пуповинній крові, що призводить до внутрішньоутробної затримки росту плода.

Отже, підвищення концентрації лептину є одним з патогенетичних механізмів формування преэклампсії. У вагітних з ожирінням абсолютна та відносна гіперлептинемія, окрім

інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, може бути одним з факторів розвитку артеріальної гіпертензії [2, 4].

Високі рівні лептину асоціюються з розвитком окиснювального стресу, який супроводжується вивільненням прозапальних цитокінів та запуском проангіогенних процесів, які посилюють активність судинно-ендотеліальних факторів росту. При нормальній вагітності експресія плацентарного лептину збільшується порівняно з такою у невагітних і підтримує імплантацію, вироблення гонадотропіну людини, ріст плаценти і мітогенез. Дисрегуляція рівня лептину може свідчити про гестаційні ускладнення або призводити до них. За даними низки авторів, рівень лептину підвищується при преэклампсії порівняно з жінками з фізіологічним перебігом вагітності [1, 2, 3, 9, 15]. У зв'язку з цим лептин може бути потенційним біомаркером для прогнозування преэклампсії і виступати як інструмент скринінгу на ранніх термінах гестації [2, 9].

У пацієток з преэклампсією був продемонстрований дефектний синтез ключового вазодилатора – оксиду азоту (NO). Оксид азоту відіграє важливу роль у збільшенні кровотоку за рахунок розслаблення гладком'язових тканин, він зменшує агрегацію тромбоцитів та тромбози, адгезію моноцитів та макрофагів і запалення [1, 3, 4]. Дефіцит NO, який впливає на цілісність та функціонування ендотелію, є згубним, тому що ендотеліальна функція відіграє основну роль в адекватному ремоделюванні маткових артерій, у гемодинамічній адаптації, що буде сприяти розвитку преэклампсії [1, 4].

Синтази NO (NOS) – це сімейство спеціалізованих ферментів, які синтезують NO з амінокислоти L-аргінин. Аргінин є субстратом для NO-синтетази – ферменту, який каталізує синтез NO в ендотеліоцитах. Препарат знижує активацію й адгезію лейкоцитів та тромбоцитів до ендотелію судин, запобігаючи таким чином утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладком'язових клітин судинної стінки. У разі розвитку преэклампсії низька продукція NO пов'язана з дефіцитом субстрату L-аргінину, що призводить до зниження ферментативної активності, ранньої патологічної плацентації з плацентарною ішемією та гіпоксією, ендотеліальної дисфункції. Циркулюючий L-аргінин є субстратом для синтезу NO під час вагітності, якого може бути недостатньо. Є дані, які свідчать, що додатковий L-аргінин в раціоні може знизити ризик розвитку преэклампсії під час вагітності, сприяючи розширенню судин через збільшення вироблення NO [7, 12].

Амінокислота аргінин є активною діючою речовиною препарату Тивортин («Юрія-Фарм», Україна). Вона належить до класу незамінних амінокислот і є активним та різностороннім клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму. Аргінин справляє антигіпоксичний, мембраностабілізуювальний, цитопротекторний, антиоксидантний, дезінтоксикаційний ефекти, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, виконує певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі.

Перебіг вагітності у жінок з ожирінням

Ускладнення вагітності	Основна група, n=38		Група порівняння, n=30		p
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Загроза переривання	10	25,3	8	26,6	
Маловоддя	5	13,2	4	13,3	
Багатоводдя	5	13,2	6	20	
Затримка росту плода	3	7,8	3	10	
Великий плід	8	21,1	4	13,3	
Прееклампсія помірного ступеня	4	10,5	6	20	<0,05
Прееклампсія тяжкого ступеня	1	2,6	4	13,3	<0,01

Сучасні дослідження свідчать, що L-аргінін справляє прямий вплив на артеріальний тиск на експериментальних тваринних моделях, у людей із гіпертонічною хворобою та у вагітних з прееклампсією [1, 12]. Застосування L-аргініну для лікування прееклампсії та затримки внутрішньоутробного розвитку плода може розглядатись як одне з важливих рішень у профілактиці та лікуванні зазначених вище ускладнень.

Мета дослідження: оцінювання ефективності профілактики прееклампсії у вагітних з ожирінням із застосуванням L-аргініну під час гестації.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

До основної групи увійшли 38 жінок із ожирінням (I ст. – 15, II ст. – 12, III ст. – 11), яким призначали комплексну профілактику прееклампсії: з 12 тиж вагітності 150 мг ацетилсаліцилової кислоти 1 раз на день, а з 16 тиж – розчин L-аргініну (Тівортін аспартаг) по 5 мл (1 г) 4 рази на добу протягом 2 міс. До групи порівняння увійшли 30 вагітних з ожирінням II–III ст., які не отримували профілактичного лікування.

До контрольної групи включені 30 здорових вагітних.

До початку профілактичного лікування та у динаміці у всіх вагітних з ожирінням визначали у сироватці крові рівні асоційованого з вагітністю протеїну плазми А (РАРР-А), плацентарного фактора росту (PIGF), аргініну та лептину.

Пацієнтки були рандомізовані за віком та патологією. Ступінь ожиріння оцінювали за індексом маси тіла (ІМТ) – співвідношення маса/зріст, яке визначається за формулою: маса тіла (у кілограмах) розділена на квадрат росту (у метрах квадратних). Нормальною вважали масу тіла при ІМТ від >18,5 до <25 кг/м². Якщо ІМТ становив >30–35 кг/м² – це ожиріння I ст., при ІМТ >35–40 кг/м² – ожиріння II ст., при ІМТ >40 кг/м² – ожиріння III ст. Визначення рівнів PIGF та лептину проводили методом імуноферментного аналізу. Аргінін визначали методом рідинної хроматографії з мас-спектрометрією.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік вагітних з ожирінням становив 29±3,5 року. Серед жінок основної групи першовагітних було 12 (31,5%), обтяжений акушерський анамнез мали 15 (39,4%), кесарів розтин в анамнезі – 6 (15,7%). Супутню соматичну патологію, таку, як гіпертонічна хвороба, діагностовано у 3% жінок в обох групах. Хронічний пієлонефрит виявлено у 5 (13,2%)

вагітних основної групи та у 3 (10%) у групі порівняння. Первинну безплідність в анамнезі мали 13,2% жінок в обох групах. Одним із ускладнень у жінок з ожирінням в обох групах фіксували невиношування вагітності (мимовільні викидні у I триместрі) у кожній четвертій жінки.

Вагітність у жінок з ожирінням перебігала з такими ускладненнями. Загрозу переривання реєстрували у 26% жінок в обох групах. Частота ранньої прееклампсії (до 34 тиж вагітності) суттєво відрізнялась. Так, у жінок основної групи не фіксували ранньої прееклампсії тяжкого ступеня. Тоді як у вагітних з групи порівняння рання прееклампсія тяжкого ступеня спостерігалася у 4 (13,3%) жінок, що потребувало термінової госпіталізації та розродження. Прееклампсію помірного ступеня також діагностували у 2 рази частіше у жінок з групи порівняння. У контрольній групі наведених вище ускладнень не виявлено.

Ускладнення перебігу вагітності наведені у табл. 1.

Передчасні пологи фіксували у 2,5 рази частіше у жінок з групи порівняння (33,3% і 13,3% відповідно). Передчасне відходження навколоплідних вод ймовірно не відрізнялось в обох групах. Кесарів розтин з акушерських причин через слабкість пологової діяльності був проведений у 23,6% жінок основної групи та у 26,6% у групі порівняння. Дистрес плода діагностували у 2 рази частіше у жінок з групи порівняння, ніж в основній групі (20% і 10,5% відповідно). У 4 випадках у жінок обох груп з ожирінням III ступеня спостерігалась гіпотонічна кровотеча у третій період пологів, яка була спинена консервативними методами. Перинатальні втрати, такі, як антенатальна загибель плода, реєстрували в 1 випадку у жінки з групи порівняння з причини передчасного відшарування нормально розташованої плаценти. Випадків ранньої неонатальної смерті не було в обох групах.

Динаміка рівнів лептину, інсуліну, PAPP-A, плацентарного фактора росту (PIGF) та аргініну до профілактичного лікування у терміні 14 тиж вагітності наведена у табл. 2.

Як свідчать дані нашого дослідження, у вагітних з ожирінням вже у I триместрі спостерігається достовірно вищий рівень лептину порівняно з основною групою та достовірно нижчий рівень плацентарного фактора росту, що є вірогідними тригерами розвитку прееклампсії та інших гестаційних ускладнень.

Після проведеного профілактичного лікування з L-аргініном протягом 2 міс (у 24–26 тиж) у вагітних основної групи спостерігались такі тенденції: рівень L-аргініну не змінювався, був сталим; рівень лептину відрізнявся залеж-

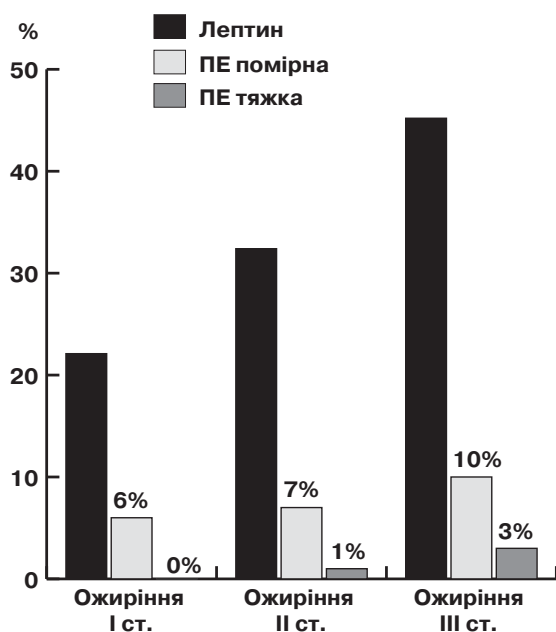
Таблиця 2

Динаміка показників у 14 тиж вагітності

Показник	Основна група, n=38	Група порівняння, n=30	Контрольна група, n=30	p
L-аргінін, мг/дл	1,5	1,6	2,0	
Лептин, нг/мл	15,9	18,6	4,8	<0,01
PIGF, пг/мл	45,8	38,2	198,2	<0,05
PAPP-A, мМО/л	3,23	3,42	3,88	

Показники лептину та PIGF у 26 тиж вагітності

Показник	Основна група, n=38	Група порівняння, n=30	Контрольна група, n=30	p
Лептин, нг/мл	31,6	78,8	2,538	0,215-1,034
PIGF, пг/мл	293,77	123,96	2,018	1,248-3,263



Величина рівня лептину та частота розвитку ранньої преєклампсії у вагітних з ожирінням

но від ступеня ожиріння, але не мав критичного значення. Позитивною тенденцією було зростання рівня плацентарного фактора росту у жінок основної групи, що свідчило про нормальну плацентацию та попередження розвитку ранньої преєклампсії (табл. 3).

Абсолютна величина рівня лептину та частота розвитку ранньої преєклампсії (PE) відрізнялись після проведеного лікування у вагітних з ожирінням різного ступеня тяжкості (малюнок).

ВИСНОВКИ

Отже, у вагітних основної групи після проведеної комплексної профілактики розвитку преєклампсії ацетилсаліциловою кислотою та L-аргініном (Тівортін) протягом 2 міс частота розвитку ранньої преєклампсії тяжкого ступеня знизилась у 4,4 рази, що є сприятливим фактором збереження здоров'я жінки та зниження перинатальних втрат. Додатковий L-аргінін в раціоні знизив частоту розвитку преєклампсії під час гестації у вагітних з ожирінням, сприяючи розширенню судин через збільшення вироблення оксиду азоту, що може бути одним з позитивних факторів патогенетичного лікування.

Результати нашого дослідження можуть бути рекомендовані до практичного застосування та потребують подальших досліджень.

Конфлікт інтересів: матеріал підготовлений за сприяння корпорації «ЮРІЯ -ФАРМ».

Сведения об авторах

Посохова Светлана Петровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65026, г. Одесса, Валиховский переулок, 2; тел.: (067) 748-12-48. E-mail: sposohova@ukr.net

Николаева Светлана Викторовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65026, г. Одесса, Валиховский переулок, 2, тел.: (050) 253-00-82

Ниточко Екатерина Александровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65026, г. Одесса, Валиховский переулок, 2; тел.: (067) 759-78-89

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зелінка-Хобзей М.М., Тарасенко К.В. Ендотеліальна дисфункція як патогенетична основа акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням (огляд літератури) // Зелінка-Хобзей М.М., Тарасенко К.В. // Вісник проблем біології і медицини – 2019. – Вип. 1. – Т. 2 (149). – С. 34–40.
2. Карелина О.Б., Артымчук Н.В. Особенности содержания лептина у беременных с ожирением и их новорожденных / Карелина О.Б., Артымчук Н.В. // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 21–27.
3. Линде В.А. Проблема преєклампсії далека от своего решения / Линде В.А. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 2. – С. 10–11.
4. Мельник А.А. Прогностические биохимические маркеры преєклампсии / Мельник А.А. // Тематичний номер «Гінекологія, Акушерство, Репродуктологія» № 2 (34), червень 2019 р. – С. 42–44.
5. Радынова С.Б., Иванова Е.А. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением / Радынова С.Б., Иванова Е.А. // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 15–18.
6. Чабанова Н.Б., Василькова Т.Н., Полякова В.А. Влияние массы и характера распределения жировой ткани на содержание лептина у беременных в различные сроки гестации. / Чабанова Н.Б., Василькова Т.Н., Полякова В.А. // Ожирение и метаболизм. -2019. – № 1. – С. 55–61.
7. Юсупова З.С., Новикова В.А., Оленев А.С. Современные представления о преєклампсии – патогенез, диагностика, прогнозирование / Юсупова З.С., Новикова В.А., Оленев А.С. // Практическая медицина. – 2018. – № 16 (6). – С. 45–51.
8. Carlhäll S., Bladh M., Brynhildsen J. et al. Maternal obesity (Class I-III), gestational weight gain and maternal leptin levels during and after pregnancy: a prospective cohort study. / Carlhäll S., Bladh M., Brynhildsen J. et al. // BMC Obes. 2016; 3: 28. Published online 2016 May 20.
9. Eissa AN, Sayyed TM, El-Bagoury AS. Role of serum leptin as a marker of severity of pre-eclampsia. / Eissa AN, Sayyed TM, El-Bagoury AS. // Menoufia Med J. 2019;32:470-5.
10. Matthew Gormley, Katherine Ona, Mirhan Kapidzic. Preeclampsia: novel insights from global RNA profiling of trophoblast subpopulations. / Matthew Gormley, Katherine Ona, Mirhan Kapidzic. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2017; 217(2): 200-203.
11. Mittal M, Kulkarni CV, Panchonia, Mittal RK. Evaluation of serum lipid profile in cases of preeclampsia and eclampsia. / Mittal M, Kulkarni CV,



10 РОКІВ
СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ

ТІВОРТІН®

СТВОРЕНИЙ ДЛЯ ФІЗИОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

- ПОСИЛЕННЯ КРОВОТОКУ В СИСТЕМІ «МАТІР-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» НА 37,7%,
- ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ РОЗВИТКУ ЗВУР В 4 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ В 2,3 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В ПЕРШІЙ ПОЛОВИНІ ВАГІТНОСТІ НА 11,5%¹



Перегляньте відео механізму дії Тівортіну на ендотелій



Курс лікування: Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів. Далі Тівортін аспаратат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу, курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містить 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспаратат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містить L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспаргінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. ПОСІБНИ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флєбіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчуйливість до препарату, гіперхоремічний ацидоз, діли до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спротопаکتону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тозонталом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ І ДОЗИ. Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за перші 10-15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. Тівортін® аспаратат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка) — 1 г препарату 3-8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3-6 разів/добу. При гіпоксичних та астенічних станах — 5 мл 4-8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8-15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

*Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
1. Новий підхід к тераліні плацентарної дисфункції с использованием L-аргініна. С.С.Лубяная, И.В.Стрижикова. Здоровье женщины, №8 (54), 2010г.



www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com



Panchonia, Mittal RK. // Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2014; 3(3):732-4.

12. Moustafa I., Ibrahim, Hayam F. Mohammad, Manar L. Younis Ch. Effect of L-Arginin on Intrauterine Growth Restriction fetuses Measured by Birth weight a Randomised Controlled Trial / Moustafa I., Ibrahim, Hayam F. Mohammad, Manar L. Younis

Ch. // Nat Sci. 2019; 17(12):158-166
13. Patricio Lopez-Jaramillo, Juan Barajas, Sandra M. Rueda-Quijano et al. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms/ Patricio Lopez-Jaramillo, Juan Barajas, Sandra M. Rueda-Quijano et al. // Front Physiol. 2018; 9: 18-38.

14. Santos S, Voerman E, Amiano P, et al. Impact of maternal body mass index

and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. / Santos S, Voerman E, Amiano P, et al. // BJOG 2019; 126:984.

15. Tessier D.R., Ferraro Z.M., Gryslin A. Role of leptin in pregnancy: Consequences of maternal obesity / Tessier D.R., Ferraro Z.M., Gryslin A.

// Placenta. 2013. Mar; 34(3):205-11.

16. WHO report. Obesity and overweight. Fact sheet. 2014, N°311.

17. Zera CA, Seely EW, Wilkins-Haug LE, et al. The association of body mass index with serum angiogenic markers in normal and abnormal pregnancies. / Zera CA, Seely EW, Wilkins-Haug LE, et al. // Am J Obstet Gynecol 2014; 211:247.e1.

Статья поступила в редакцию 26.05.2020

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководителя (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 резюме на украинском, русском и английском языках с обязательным указанием фамилий и инициалов авторов на этих языках. Объем резюме должен составлять не менее 1800 знаков. 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, лекция, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к иллюстративному материалу:

- Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
- Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
- Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
- Иллюстрация должна быть максимально свободна от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.

- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).

7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.

8. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.

9. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.

10. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.

11. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.

12. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.

13. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;
e-mail: alexandra@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 257-27-27.

Особливості гормонального балансу та метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння

К.М. Тишко, О.П. Гнатко

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

Материнське ожиріння стало одним із основних факторів, що впливає на акушерські та перинатальні наслідки. У вагітних з ожирінням збільшується ризик ускладненого перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду. У потомства вагітних з ожирінням також спостерігається більш високий рівень перинатальної захворюваності і підвищений ризик виникнення довготривалих проблем зі здоров'ям. **Мета дослідження:** вивчення гормональних та метаболічних особливостей у вагітних з різними типами ожиріння при доношеній вагітності. **Матеріали та методи.** Обстежено 61 вагітну з андройдним типом та 57 вагітних з гінюїдним типом ожиріння у терміні гестації 39,6–40,6 тижня і 57 вагітних без ожиріння та надмірної маси тіла. Визначали концентрацію естрадіолу, вільного естріолу, інсуліну, плацентарного лактогену, вільного тестостерону, кортизолу, дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С), прогестерону у сироватці крові імунферментним методом та рівень глюкози глюкозооксидазним методом. Визначали також індекс НОМА.

Результати. У вагітних з гінюїдним типом ожиріння рівень прогестерону становив 41,15 (34,6–48) нг/мл, з андройдним типом – 35,7 (32,6–40,6) нг/мл та з фізіологічною масою тіла – 35,4 (33,2–40) нг/мл ($p < 0,05$). При визначенні концентрації плацентарного лактогену у трьох групах достовірної різниці не встановлено. Виявлено зниження ($p < 0,05$) рівня вільного естріолу у групах вагітних з андройдним та гінюїдним типом ожиріння порівняно з контрольною групою – відповідно 13,9 (13,1–14,9) нг/мл, 13,6 (12,4–15,4) нг/мл та 14,7 (13,6–15,8) нг/мл. Концентрація естрадіолу у 2-й групі була 24 925,3 (20 206,6–30 400,5) пг/мл, що в 1,2 разу ($p < 0,05$) вище, ніж у контрольній групі, та в 1,4 разу, ніж у 1-й групі. У вагітних з андройдним типом ожирінням рівень естрадіолу був в 1,2 разу нижчий ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю.

Концентрація кортизолу у вагітних з андройдним типом була 812,1 (599–1235,15) нмоль/л, що в 2,7 разу вище ($p < 0,05$) порівняно з жінками з гінюїдним типом ожиріння та в 1,5 разу вище ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі. У вагітних з гінюїдним типом ожиріння відзначено в 1,7 разу нижчий ($p < 0,05$) рівень кортизолу порівняно з контрольною групою. Рівень вільного тестостерону становив 2,4 (1,7–3,1) нмоль/л у вагітних 1-ї групи, що було вище ($p < 0,05$), ніж у 2-ї групі та в контрольній групі – відповідно 1 (0,8–1,5) нмоль/л та 1,9 (1,6–2,3) нмоль/л. Вагітні 1-ї групи мали у 2,4 разу вищий ($p < 0,05$) рівень тестостерону порівняно з 2-ю групою та в 1,2 разу вищий ($p < 0,05$), ніж у групі контролю. У жінок з андройдним типом концентрація ДГЕА-С була у 2,4 разу вища ($p < 0,05$), ніж у вагітних з гінюїдним типом, та в 2,1 разу вища ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Вагітні з андройдним типом ожиріння мали значно вищу ($p < 0,05$) концентрацію інсуліну у сироватці крові – 67 (40–94,5) мкМО/мл порівняно з жінками з гінюїдним типом ожиріння – 33,3 (25,6–43) мкМО/мл.

При визначенні концентрації глюкози не було встановлено достовірної різниці між трьома групами. Індекс НОМА у вагітних з андройдним типом ожиріння був у 2,1 разу вищий, ніж у вагітних з гінюїдним типом, та у 2,3 разу – порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). **Заключення.** Отримані результати свідчать про те, що тип розподілення жирової тканини має важливе значення під час вагітності та пологів, оскільки гормональна та метаболічна активність жирової тканини андройдного та гінюїдного типу є різною.

Ключові слова: андройдний тип ожиріння, вагітність, гінюїдний тип ожиріння, гормональний баланс, метаболічний профіль.

Peculiarities of hormonal balance and metabolic profile in pregnant women with different obesity types

K. Tyshko, O. Gnatko

Maternal obesity has become one of the main factors influencing obstetric and perinatal outcomes. Obesity in pregnant women increases the risk of complications during pregnancy, childbirth and the postpartum period. The newborns of obese women also have higher rates of perinatal morbidity and an increased risk of long-term health problems.

The objective: to learn hormonal and metabolic peculiarities in pregnant women with different obesity types during full-term pregnancy.

Materials and methods. We examined 61 pregnant women with android type and 57 pregnant women with gynoid type of obesity at 39.6–40.6 weeks of gestation and 57 pregnant women without obesity and overweight. The concentration of estradiol, free estriol, insulin, placental lactogen, free testosterone, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA sulfate), and serum progesterone by enzyme-linked immunosorbent method and glucose rate by glucose-oxidase method were determined. The HOMA index was determined.

Results. In pregnant women with gynoid obesity type, the level of progesterone was 41.15 (34.6–48) ng/ml, with android type – 35.7 (32.6–40.6) ng/ml and with physiological body weight 35.4 (33.2–40) ng/ml ($p < 0.05$). While determining the concentration of placental lactogen in three groups there were no significant differences. There was a decrease ($p < 0.05$) in the level of free estriol in groups of pregnant women with android and gynoid type of obesity in comparison with the control group, respectively 13.9 (13.1–14.9) ng/ml, 13.6 (12.4–15.4) ng/ml and 14.7 (13.6–15.8) ng/ml. The concentration of estradiol in second group was 24 925.3 (20 206.6–30 400.5) pg/ml, which is 1.2 times ($p < 0.05$) higher as in the control group and 1.4 times higher as in first group.

In pregnant women with android-type obesity, estradiol levels were 1.2 times lower ($p < 0.05$) compared with the control group. The concentration of cortisol in pregnant women with android type was 812.1 (599–1235.15) nmol/l, which is 2.7 times higher ($p < 0.05$) compared to the women with gynoid type of obesity and 1.5 times higher ($p < 0.05$) than in the control group. In pregnant women with gynoid type of obesity, 1.7 times lower ($p < 0.05$) cortisol levels were observed in comparison with control group. The level of free testosterone was 2.4 (1.7–3.1) nmol/l in pregnant women of first group, what was higher ($p < 0.05$) than in second group and in control group, respectively 1 (0.8–1.5) nmol/l and 1.9 (1.6–2.3) nmol/l.

Pregnant women in group 1 had 2.4 times higher ($p < 0.05$) testosterone levels compared to group 2 and 1.2 times higher ($p < 0.05$) than in control group. In women with android type, the concentration of DHEA sulfate was 2.4 times higher ($p < 0.05$) than in pregnant women with gynoid type and 2.1 times higher ($p < 0.05$) compared with the control group. Pregnant women with android type of obesity have a significantly higher ($p < 0.05$) serum insulin concentration of 67 (40–94.5) μ IU/ml compared to women with gynoid type of obesity 33.3 (25.6–43) μ IU/ml.

When determining the glucose concentration no significant difference between three groups was found. The HOMA index in pregnant women with android type of obesity was 2.1 times higher than in pregnant women with gynoid type and 2.3 times higher than in control group ($p < 0.05$).

Conclusions. The results of a study indicate that the type of distribution of adipose tissue is important during pregnancy and childbirth because the hormonal and metabolic activity of adipose tissue in android and gynoid obesity types are different.

Keywords: android type of obesity, pregnancy, gynoid type of obesity, hormonal balance, metabolic profile.

Особенности гормонального баланса и метаболического профиля у беременных с различными типами ожирения

Е.Н. Тышко, Е.П. Гнатко

Материнское ожирение стало одним из основных факторов, влияющих на акушерские и перинатальные исходы. У беременных с ожирением увеличивается риск осложненного течения беременности, родов и послеродового периода. У потомства беременных с ожирением также наблюдается более высокий уровень перинатальной заболеваемости и повышенный риск возникновения длительных проблем со здоровьем.

Цель исследования: изучение гормональных и метаболических особенностей у беременных с различными типами ожирения при доношенной беременности.

Материалы и методы. Обследовано 61 беременную с андронидным типом и 57 беременных с гиноидным типом ожирения в сроке гестации 39,6–40,6 недели и 57 беременных без ожирения и избыточной массы тела. Определяли концентрацию эстрадиола, свободного эстриола, инсулина, плацентарного лактогена, свободного тестостерона, кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), прогестерона в сыворотке крови иммуноферментным методом и уровень глюкозы глюкозооксидазным методом. Определяли также индекс НОМА.

Результаты. У беременных с гиноидным типом ожирения уровень прогестерона составил 41,15 (34,6–48) нг/мл, с андронидным типом – 35,7 (32,6–40,6) нг/мл и с физиологической массой тела – 35,4 (33,2–40) нг/мл ($p < 0,05$). При определении концентрации плацентарного лактогена в трех группах достоверной разницы не установлено. Выявлено снижение ($p < 0,05$) уровня свободного эстриола в группах беременных с андронидным и гиноидным типом ожирения по сравнению с контрольной группой – соответственно 13,9 (13,1–14,9) нг/мл, 13,6 (12,4–15,4) нг/мл и 14,7 (13,6–15,8) нг/мл. Концентрация эстрадиола во 2-й группе была 24 925,3 (20 206,6–30 400,5) пг/мл, что в 1,2 раза ($p < 0,05$) выше, чем в контрольной группе, и 1,4 раза, чем в 1-й группе. У беременных с андронидным типом ожирения уровень эстрадиола был в 1,2 раза ниже ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля.

Концентрация кортизола у беременных с андронидным типом была 812,1 (599–1235,15) нмоль/л, что в 2,7 раза выше ($p < 0,05$) по сравнению с женщинами с гиноидным типом ожирения и в 1,5 раза выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. У беременных с гиноидным типом ожирения отмечен в 1,7 раза ниже ($p < 0,05$) уровень кортизола по сравнению с контрольной группой. Уровень свободного тестостерона составил 2,4 (1,7–3,1) нмоль/л у беременных 1-й группы, что было выше ($p < 0,05$), чем во 2-й группе и в контрольной группе – соответственно 1 (0,8–1,5) нмоль/л и 1,9 (1,6–2,3) нмоль/л.

Беременные 1-й группы имели в 2,4 раза выше ($p < 0,05$) уровень тестостерона по сравнению со 2-й группой и в 1,2 раза выше ($p < 0,05$), чем в группе контроля. У женщин с андронидным типом концентрация ДГЭА-С была в 2,4 раза выше ($p < 0,05$), чем у беременных с гиноидным типом, и в 2,1 раза выше ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Беременные с андронидным типом ожирения имели значительно более высокую ($p < 0,05$) концентрацию инсулина в сыворотке крови – 67 (40–94,5) мкМЕ/мл по сравнению с женщинами с гиноидным типом ожирения – 33,3 (25,6–43) мкМЕ/мл.

При определении концентрации глюкозы не было установлено достоверной разницы между тремя группами. Индекс НОМА у беременных с андронидным типом ожирения был 2,1 раза выше, чем у беременных с гиноидным типом, и в 2,3 раза – по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что тип распределения жировой ткани имеет важное значение при беременности и во время родов, поскольку гормональная и метаболическая активность жировой ткани при андронидном и гиноидном типе ожирения разная.

Ключевые слова: андронидный тип ожирения, беременность, гиноидный тип ожирения, гормональный баланс, метаболический профиль.

Жирова тканина є активним ендокринним органом, який впливає на метаболічні, судинні та запальні механізми в багатьох системах організму під час вагітності і тим самим зумовлює розвиток акушерських та перинатальних ускладнень [1,2,3]. Ожиріння пов'язане з ризиком розвитку резистентності до інсуліну, яка може впливати на ріст та функцію плаценти [4], і з розвитком прееклампсії [5].

Було підраховано, що чверть ускладнень вагітності (наприклад, гестаційна гіпертензія, прееклампсія, гестаційний діабет, передчасні та запізнілі пологи) пов'язані з ожирінням у матері до вагітності, і маса тіла >4000 г при народженні у майже третини дітей пов'язана з надмірним збільшенням маси тіла під час вагітності [3].

У рекомендаціях ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement), США (2013) [6], і Європейського товариства кардіологів (2012) [7] зазначається, що ІМТ не є надійною оцінкою наявності жирової тканини (ЖТ) і може як переоцінювати, так і недооцінювати її зміст.

Важливим предиктором здоров'я вважається розподілення ЖТ в організмі. Виділяють два основних депо білої ЖТ – підшкірний і вісцеральний жир [8, 9]. Приблизно 80% жирової тканини знаходиться у підшкірній жировій клітковині переважно на животі, у підлопатковій і в гліотеофеморальній ділянках [8]. Вісцеральна ЖТ, яка становить 10-20% загальної ЖТ, локалізована у черевній порожнині, в основному у сальнику і брижейці [10].

Сьогодні залежно від розподілу ЖТ розрізняють два типи ожиріння: гіноїдний і андронідний, які були виділені J. Vague у 1947 році [11]. Гіноїдний тип ожиріння характеризується відносно рівномірним розподілом жиру у підшкірній клітковині з переважанням у ділянці сідниць і стегон, для якого харак-

терна гіперплазія жирових клітин. Андронідний тип характеризується нерівномірним розподілом жиру з переважним накопиченням у ділянці верхньої половини тулуба, на животі, збільшенням вісцерального жиру (у сальнику, брижейці і ретроперитонеальній ділянці), практично повною відсутністю на кінцівках і сідницях, для якого характерна гіпертрофія жирових клітин.

Відомо, що вісцеральний жир тісно пов'язаний з ризиком виникнення захворювання, особливо з підвищеною резистентністю до інсуліну, хворобами серця і гіпертонією. Патологією захворювань, пов'язаних з центральним ожирінням, включає три механізми:

- 1) виділення великої кількості вільної жирної кислоти у печінці, ініціювання декомпенсації при гіперінсулінемії, дисліпідемії та гіперглікемії;
- 2) вісцеральні адипоцити, здатні вивільняти варфарин, цитокіни, пов'язані із цукровим діабетом і серцево-судинними захворюваннями;
- 3) вісцеральне ожиріння, пов'язане з віссю гіпоталамус-гіпофіз-надниркової системи, що призводить до її гіперактивності [12].

Гормональну функцію жирових клітин різної локалізації повністю не вивчено. За даними досліджень, вона не є однаковою, але вважається найбільш небезпечним саме вісцеральний жир, який зумовлює більш виражені метаболічні і гормональні розлади [13].

Характер розподілу ЖТ в основному визначається гормонами статевих залоз і кори надниркових залоз, причому важливу роль відіграє конверсія андрогенів в естрогени в адипоцитах. ЖТ, переважно вісцеральна, володіє високою гормонально-метаболічною активністю, яка складається з ве-

ликої кількості кортикостероїдних і андрогенних рецепторів, а також здатна накопичувати різні стероїди, такі, як тестостерон, андростендіон, кортизол, за рахунок їхньої розчинності у ліпідах. Основний синтез статевих гормонів відбувається в яєчниках, а адипоцити є місцем екстрагонадного синтезу естрогенів з андрогенів шляхом ароматизації і конверсії андростендіону і тестостерону в естрон, і далі він перетворюється в більш активний естроген – естрадіол [14, 15].

Концентрація естрогенів у ЖТ у жінок, які страждають на ожиріння, може призвести до зниження загального рівня естрогенів, що циркулюють в крові, і порушення значення відношення рівня естрогенів до рівня прогестерону в плазмі крові, яке в нормі збільшується до пологів [16]. Такі гормональні зміни, які супроводжують ожиріння, не можуть не впливати на характер пологової діяльності, отже, і на перебіг пологів.

Абдоминальний тип ожиріння часто супроводжується інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією, дисліпидемією та артеріальною гіпертензією і гіперандрогенією [17].

Акушерські та перинатальні ускладнення, пов'язані з ожирінням, найбільш характерні для жінок з андройдним типом ожиріння, яке в більшості випадків поєднується з комплексом гормональних і метаболічних порушень і є найбільш несприятливим в клінічних і прогностичних аспектах [18].

Андройдний тип ожиріння пов'язаний зі зміною рівня глюкози натще [19, 20], гестаційним діабетом [21], преeklampсією, передчасними та запізними пологамі [22]. Серед дорослих добре відомо, що центральне ожиріння є фактором ризику метаболічного синдрому і серцево-судинних захворювань [23].

Найбільш частими причинами кесарева розтину при ожирінні є первинна та вторинна слабкість пологової діяльності. Слабкість пологової діяльності пояснюється порушенням скорочувальної здатності міометрія через дефіцит ендогенних естрогенів, зміною матково-плацентарної гемодинаміки, що проявляється уповільненням швидкості кровотоку, дисліпидемією, жировою дистрофією волокон міометрія і м'язів черевного преса. Ці ускладнення є основною причиною розродження таких пацієнток шляхом кесарева розтину [24].

У жінок з ожирінням перенесення вагітності спостерігається у 2–3 рази частіше, ніж у жінок без ожиріння, що пояснюється відсутністю зниження екскреції прогестерону перед пологамі внаслідок його кумуляції в ЖТ [25].

Висока частота розвитку ускладнень під час вагітності та пологів у жінок з ожирінням різного ступеня зумовлена метаболічними та гормональними порушеннями, що відбуваються в організмі вагітної на тлі існуючого раніше ожиріння. Сьогодні існує велика кількість літератури, яка присвячена даній проблемі, але відсутня інформація в доступних джерелах щодо зміни гормонального та метаболічного балансу у вагітних залежно від типу розподілу ЖТ. На нашу думку, саме розподіл ЖТ впливає на своєчасність готовності організму до пологів та відіграє провідну роль у виникненні ускладнень під час вагітності та пологів.

Мета дослідження: вивчення гормональних та метаболічних особливостей у вагітних з різними типами ожиріння при доношеній вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 119 вагітних з ожирінням у терміні гестації 39,6–40,6 тижня, які були розподілені на дві групи залежно від типу ожиріння:

- до 1-ї групи увійшла 61 вагітна з андройдним типом ожиріння,
- до 2-ї групи – 57 вагітних з гіноїдним типом ожиріння.

До контрольної групи увійшли 57 вагітних без ожиріння та надмірної маси тіла.

Тип ожиріння визначали на момент взяття вагітної на облік до 12 тиж гестації та проводили антропометричні вимірю-

вання, а саме – окружність стегон (ОС) і талії (ОТ). Андройдний тип ожиріння характеризується індексом $\geq 0,8$, гіноїдний – $< 0,8$, який визначається як ОТ поділена на ОС.

Рівень естрадіолу, вільного естріолу, інсуліну, плацентарного лактогену, вільного тестостерону (виробник: DRG Instrument GmbH, Germany) та кортизолу, дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С), прогестерону (виробник: Алкор Біо, Росія) у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи відповідно до інструкції виробника. Рівень глюкози визначали глюкозооксидазним методом з використанням реагентів (BioSystems, Spain). Усі вагітні були проінформовані про мету дослідження і підписали інформовану згоду.

Індекс НОМА (індекс інсулінорезистентності) розраховували за формулою: $\text{НОМА} = (\text{глікемія натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОД/л)}) / 22,5$.

Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за допомогою пакета програм SPSS 11.0, MedStat (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2004–2012). Критичний рівень значущості був прийнятий за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Гормони яєчників, фетоплацентарного комплексу та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи відіграють основну роль в перебігу вагітності та пологів. Була висловлена думка, що рівень стероїдних гормонів та кортикостероїдів під час вагітності та пологів змінюється неоднаково у вагітних з різними типами ожиріння [26]. Значний вклад у метаболізм стероїдних гормонів вносить жирова тканина, яка є важливим джерелом синтезу стероїдних гормонів, бере участь у регуляції енергетичного метаболізму, нейроендокринної та імунної функції і продукції прогестерону [27].

Під час вивчення гормональних особливостей у вагітних залежно від типу ожиріння (табл. 1) напередодні пологів (39,6–40,6 тиж) було встановлено, що рівень прогестерону у сироватці крові був вищий ($p < 0,05$) у жінок з гіноїдним типом ожиріння – 41,15 (34,6–48) нг/мл порівняно з вагітними з андройдним типом та контрольною групою, у яких він становив відповідно 35,7 (32,6–40,6) нг/мл та 35,4 (33,2–40) нг/мл. Концентрація прогестерону у вагітних 1-ї групи та групи контролю становила відповідно 35,7 (32,6–40,6) нг/мл та 35,4 (33,2–40) нг/мл, рівень значущої відмінності становив $p = 0,002$.

Прогестерон, рівень якого під час вагітності зростає, бере участь у регуляції відкладення жирової тканини. Відомо, що прогестерон конкурує з глюкокортикоїдами за їхні рецептори в адипоцитах, запобігаючи таким чином ліполітичній дії глюкокортикоїдів на жирову тканину [28].

Плацентарний лактоген (ПЛ) – це пептидний гормон, що секретується протягом всієї вагітності ендокринними клітинами людини. ПЛ відіграє важливу роль у регуляції секреції інсуліну у β -клітинах підшлункової залози, стимулюючи їх проліферацію і сприяючи експресії антиапоптотичного білка. Rafal S. et al. визначили, що рівень ПЛ при ожирінні знижується у сироватці крові, тоді як при гестаційному цукровому діабеті підвищується. Вважають, що ПЛ позитивно корелює з масою тіла дитини при народженні. Порушення регуляції секреції ПЛ може зумовлювати підвищення частоти як затримки росту, так і макросомії плода [29].

У даному дослідженні не виявлено достовірної різниці у концентрації плацентарного лактогену у вагітних трьох груп. Так, рівень ПЛ у вагітних 1-ї групи становив 5,7 (5,4–6,5) мг/л, 2-ї групи – 5,8 (5,4–6,4) мг/л та у контрольній групі – 6,1 (5,4–6,5) мг/л.

При порівнянні рівнів вільного естріолу виявили його зниження у групах вагітних з андройдним та гіноїдним типом ожиріння порівняно з жінками з фізіологічною ма-

Концентрація прогестерону, плацентарного лактогену, вільного естріолу та естрадіолу у сироватці крові вагітних з різним типом ожиріння

Показник	Me (QI – QIII)			Рівень значущості відмінності, p
	Контрольна група, n=57	1-а група (з андройдним типом), n=61	2-а група (з гіноїдним типом), n=58	
Прогестерон, нг/мл	35,4 ^g (33,2–40)	35,7 ^g (32,6–40,6)	41,15 ^{c, a} (34,6–48)	0,002
Плацентарний лактоген, мг/л	6,1 (5,4–6,5)	5,7 (5,4–6,5)	5,8 (5,4–6,4)	0,187
Вільний естріол, нг/мл	14,7 ^{a, g} (13,6–15,8)	13,9 ^c (13,1–14,9)	13,6 ^c (12,4–15,4)	0,001
Естрадіол, пг/мл	20690 ^{a, g} (16485,6–23235,7)	17340,5 ^{c, g} (13958,8–20236,8)	24925,3 ^{c, a} (20206,6–30400,5)	<0,001

Примітки: при проведенні порівняння використано критерій Крускала–Уолліса, для постеріорних порівнянь використано критерій Данна;

^c – відмінність від групи контролю статистично значуща, p<0,05;

^a – відмінність від групи з андройдним типом статистично значуща, p<0,05;

^g – відмінність від групи з гіноїдним типом статистично значуща, p<0,05.

сою тіла – відповідно 13,9 (13,1–14,9) нг/мл, 13,6 (12,4–15,4) нг/мл та 14,7 (13,6–15,8) нг/мл; відмінність від групи контролю статистично значуща (p<0,05). Концентрація вільного естріолу у жінок з андройдним типом ожиріння коливалась у межах 13,1–14,9 нг/мл та з гіноїдним типом – 12,4–15,4 нг/мл; рівень значущої відмінності – p=0,001.

Аналіз отриманих результатів концентрації естрадіолу у трьох групах виявив, що найнижчий рівень був у вагітних з андройдним типом ожиріння – 17 340,5 (13 958,8–20 236,8) пг/мл. Концентрація естрадіолу у 2-й групі була 24 925,3 (20 206,6–30 400,5) пг/мл, що в 1,2 разу вище, ніж у групі контролю, та в 1,4 разу, ніж у 1-й групі; відмінність від групи контролю та 1-ї групи статистично значуща – p<0,05. У вагітних з андройдним типом ожиріння рівень естрадіолу був в 1,2 разу нижчий порівняно з групою контролю; відмінність від групи контролю статистично значуща (p<0,05).

Зниження рівня естрадіолу у вагітних з андройдним типом ожиріння та його підвищення – з гіноїдним типом пояснюється тим, що естрадіол збільшує кількість антиліполітичних α_2 -адренергічних рецепторів у підшкірних адипоцитах. Це супроводжується зниженням реакції адипоцитів цієї ділянки на ліполітичні ефекти катехоламінів [30].

Концентрація кортизолу (табл. 2) у сироватці крові у вагітних з андройдним типом становила 812,1 (599–

1235,150) нмоль/л, що було у 2,7 разу вище порівняно з жінками з гіноїдним типом ожиріння та в 1,5 разу вище, ніж у групі контролю; відмінність від групи вагітних з гіноїдним типом ожиріння та групою контролю статистично значуща (p<0,05). У вагітних з гіноїдним типом ожиріння відзначено в 1,7 разу нижчий (p<0,05) рівень кортизолу порівняно з групою контролю – відповідно 301,55 (221–436) нмоль/л та 526 (425,075–598,5) нмоль/л.

Отримані результати пов'язали з тим, що для андройдного типу ожиріння характерним є гіперкортизолемія, яка розвивається унаслідок гіперактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. На адипоцити глюкокортикоїди діють і як стимулятори ліполізу, причому їхній сумарний ефект на ліпогенез і ліполіз різний в адипоцитах різної локалізації, які мають неоднаковий набір адренорецепторів. Так, ЖТ верхньої половини тулуба, черевної стінки і вісцеральний жир є кортикозалежними. ЖТ цих ділянок експресує 11 β -гідроксистероїддегідрогеназу типу 1 (11 β -HSD1), активність якої посилюється інсуліном і яка перетворює кортизон в кортизол, а також 5 α -редуктазу, яка перетворює кортизол в 5 α -тетрагідрокортизол. Це приводить до збільшення рівня кортизолу, який потім призводить до посилення резистентності до інсуліну [31].

Концентрація вільного тестостерону, кортизолу та ДГЕА-С у сироватці крові вагітних з різним типом ожиріння

Показник	Me (QI – QIII)			Рівень значущості відмінності, p
	Контрольна група, n=57	1-а група (з андройдним типом), n=61	2-а група (з гіноїдним типом), n=58	
Вільний тестостерон, пг/мл	1,9 ^{a, g} (1,6–2,3)	2,4 ^{c, g} (1,7–3,1)	1 ^{c, a} (0,8–1,5)	<0,001
Кортизол, нмоль/л	526 ^{a, g} (425,075–598,5)	812,1 ^{c, g} (599–1235,150)	301,55 ^{c, a} (221–436)	<0,001
ДГЕА-С, мкг/мл	0,9 ^a (0,675–1,2)	1,9 ^{c, g} (1,4–2,4)	0,8 ^a (0,6–1,2)	<0,001

Примітки: при проведенні порівняння використано критерій Крускала–Уолліса, для постеріорних порівнянь використано критерій Данна;

^c – відмінність від групи контролю статистично значуща, p<0,05;

^a – відмінність від групи з андройдним типом статистично значуща, p<0,05;

^g – відмінність від групи з гіноїдним типом статистично значуща, p<0,05.

Показники метаболічного профілю у вагітних з різним типом ожиріння

Показник	Me (QI – QIII)			Рівень значущості відмінності, p
	Контрольна група, n=57	1-а група (з андройдним типом), n=61	2-а група (з гіноїдним типом), n=58	
Інсулін, мкМО/мл	32 ^A (23–35)	67 ^{C,G} (40–94,5)	33,3 ^A (25,6–43)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,4–5,2)	4,9 (4,4–5,4)	4,85 (4,5–5,3)	0,678
НОМА	6,54 ^A (4,65–8,01)	15,36 ^{C,G} (7,06–21,65)	7,215 ^A (5,67–9,5)	<0,001

Примітки: при проведенні порівняння використано критерій Крускала–Уолліса, для постеріорних порівнянь використано критерій Данна;

^C – відмінність від групи контролю статистично значуща, p<0,05;

^A – відмінність від групи з андройдним типом статистично значуща, p<0,05;

^G – відмінність від групи з гіноїдним типом статистично значуща, p<0,05.

Рівень вільного тестостерону становив 2,4 (1,7–3,1) нмоль/л у вагітних 1-ї групи, що було вище, ніж у 2-й групі та в контрольній групі – відповідно 1 (0,8–1,5) нмоль/л та 1,9 (1,6–2,3) нмоль/л; відмінність від 1-ї групи та контрольної групи статистично значуща (p<0,05). Вагітні з гіноїдним типом ожиріння мали у 2,4 разу нижчий (p<0,05) рівень тестостерону порівняно з 2-ю групою та в 1,9 разу (p<0,05), ніж у групі контролю.

У жінок з андройдним типом концентрація ДГЕА-С була у 2,4 разу вища (p<0,05), ніж у вагітних з гіноїдним типом, та у 2,1 разу вища (p<0,05) порівняно з контрольною групою. Не виявлено суттєвої різниці між рівнем ДГЕА-С у вагітних з гіноїдним типом та контрольною групою.

З метою оцінювання метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння визначали наступні показники: концентрація інсуліну і глюкози у крові і розраховували індекс НОМА.

З табл. 3 видно, що вагітні з андройдним типом ожиріння мають значно вищу концентрацію інсуліну у сироватці крові – 67 (40–94,5) мкМО/мл порівняно з жінками з гіноїдним типом ожиріння – 33,3 (25,6–43) мкМО/мл; відмінність від групи з гіноїдним типом статистично значуща (p<0,05). Концентрація інсуліну у вагітних 2-ї групи та групи контролю відповідно становила 33,3 (25,6–43) мкМО/мл та 32 (23–35) мкМО/мл (p<0,001). При визначенні концентрації глюкози не було встановлено достовірної різниці між трьома групами.

На сьогодні основним методом визначення інсуліно-резистентності є індекс НОМА, при визначенні якого у вагітних з ожирінням встановлено, що у жінок з андройдним типом він у 2,1 разу вищий, ніж у вагітних з гіноїдним типом, та у 2,3 разу вищий порівняно з групою контролю (p<0,05). Індекс НОМА у 2-й групі становив 7,215 (5,67–9,5) та у групі контролю – 6,54 (4,65–8,01) (p<0,001).

Вісцеральне ожиріння зумовлює розвиток резистентності до інсуліну за рахунок зниження ліполізу та підвищення адипогенезу вільних жирних кислот, що призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, яка, у свою чергу, підвищує адипогенез запальних адипокінів, що і при-

зводить до підвищення резистентності до інсуліну саме вісцеральної жирової тканини [32].

Серед чинників розвитку інсулінорезистентності розглядають гіперреактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, яка пов'язана з порушенням регуляторних центрів гіпоталамуса, супроводжується підвищенням їхньої активності і зниженням чутливості до гальмівних впливів з периферії [33]. Хронічний надлишок кортизолу, що розвивається при цьому, знижує чутливість тканин до інсуліну, тобто сприяє формуванню інсулінорезистентності і компенсаторної гіперінсулінемії.

ВИСНОВКИ

Під час вивчення особливостей гормонального балансу та метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння було встановлено, що:

- у жінок з андройдним типом ожиріння підвищені рівні прогестерону та естрадіолу порівняно з жінками з андройдним типом ожиріння та контрольною групою;
- концентрація вільного естріолу була знижена в обох групах жінок з ожирінням порівняно з контрольною групою;
- вагітні з андройдним типом ожиріння мали підвищені рівні у сироватці крові вільного тестостерону, кортизолу та ДГЕА-С порівняно з вагітними з гіноїдним типом ожиріння та контрольною групою;
- андройдний тип ожиріння асоціюється з формуванням аномального метаболічного профілю;
- рівень інсуліну та індекс НОМА були вищими у вагітних з андройдним типом ожиріння, ніж у контрольній групі;
- не було виявлено достовірної різниці концентрації плацентарного лактогену і глюкози у сироватці крові по групах дослідження.

Оцінювання гормонального балансу та метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння дозволило визначити відмінності, що можуть зумовити особливості змін під час вагітності і пологів, які справляють значний вплив на розвиток гестаційного процесу і його завершення.

Сведения об авторах

Гнатко Елена Петровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Тараса Шевченко, 13. E-mail: E_gnatko@ukr.net

Тышко Екатерина Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Тараса Шевченко, 13. E-mail: katerynatyshko1987@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Delhaes F, Giza SA, Koreman T, et al. Altered maternal and placental lipid metabolism and fetal fat development in obesity: Current knowledge and advances in non-invasive assessment. *Placenta* 2018; 69:118.
2. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, et al. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA* 2017; 318:1777.
3. Santos S, Voerman E, Amiano P, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG* 2019; 126:984.
4. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ* 2017; 356:j1.
5. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:327.e1.
6. Fitch A, Everling L, Fox C, et al. Prevention and management of obesity for adults. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2013 May. p. 99.
7. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2012; 33: 1635-701.
8. Esteve R. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(2):100-12. doi: 10.1016/j.endonu.2013.03.011.
9. Chen Y, Pan R, Pfeifer A. Fat tissues, the brite and the dark sides. *Pflugers Arch.* 2016;468:1803-7. doi:10.1007/s00424-016-1884-8.
10. White UA, Tchoukalova YD. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1842(3): 377-392. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.006.
11. Vague L. La differentiation sexuelle factor determinates formes de 1"obesite // *La Press Medicale.* – 1947. – № 55. – P. 339-340.
12. Bartha JL, Marín-Segura P, González-González NL, Wagner F, Aguilar-Diosdado M, Hervias-Vivancos B. Ultrasound evaluation of visceral fat and metabolic risk factors during early pregnancy. *Obesity.* 2007;15(9):2233–9. PMID:17890491.
13. Овчар И.В. Углеводный обмен у женщин с бесплодием и ожирением // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр.* – Минск: ГУ РНМБ, 2011. – С. 146–149.
14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2004.
15. Сметник В.П. Половые гормоны и жировая ткань // *Ожирение и метаболизм.* – 2007. – № 3. – С. 1.
16. Denison FC, Price J., Graham C. et al. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term // *BJOG.* – 2008. – Vol. 115. – P. 720–725.
17. Веропотвелян П.Н. Влияние ожирения на репродуктивную функцию: новый взгляд на решение старых проблем / П.Н. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко, Н.П. Веропотвелян // *Жіночий лікар.* – 2017. – № 1 (69). – С. 56–59.
18. Susan Y., Donald J. Association between Obesity during Pregnancy and Increased Use of Health Care // *The new England Journal of Medicine.* 2008; Vol. 358. – 1444–5-3;
19. De Souza LR, Berger H, Retnakaran R, Maguire JL, Nathens AB, Connelly PW, et al. First-Trimester Maternal Abdominal Adiposity Predicts Dysglycemia and Gestational Diabetes Mellitus in Midpregnancy. *Diabetes Care.* 2016;39(1):61–4. PMID:26525976.
20. De Souza LR, Kogan E, Berger H, Alves JG, Lebovic G, Retnakaran R, et al. Abdominal adiposity and insulin resistance in early pregnancy. *J Obs Gynaecol Can.* 2014;36(11):969–75.
21. Bourdages M, Demers M-É, Dubé S, Gasse C, Girard M, Boutin A, et al. First-Trimester Abdominal Adipose Tissue Thickness to Predict Gestational Diabetes. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2018;40(7):883–7.
22. Ray JG, De Souza LR, Park AL, Connelly PW, Bujold E, Berger H. Preeclampsia and Preterm Birth Associated With Visceral Adiposity in Early Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2017;39(2):78–81.
23. Shields M, Tremblay MS, Connor Gorber S, Janssen I. Abdominal obesity and cardiovascular disease risk factors within body mass index categories. *Heal reports.* 2012;23(2):7–15.
24. Seligman L.C., Duncan B.B., Branchtein L et al. Obesity and gestational weight gain: cesarean delivery and labor complications // *Rev. Saude Publica.* – 2006. – Vol. 40. – P. 457–465.
25. Lapolla A., Dalfrà M. Pregnancy complicated by type 2 diabetes: An emerging problem // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2008. – P. 2–7.
26. Богуслав Ю.П. Клинико-гормональные параллели у женщин активного репродуктивного возраста с различными типами ожирения // *Ю.П. Богуслав // Здоровье женщины.* – 2008. – № 3 (35). – С. 101–103.
27. Гончаров Н.П. Роль адипокинов в развитии ожирения. // *Н.П.Гончаров// Вестник Рос. АМН.* – 2009. – № 9. – С. 43–48.
28. Гармонова Н.А. Прогнозирование осложнений течения беременности и родов у женщин с ожирением при различных вариантах распределения жировой ткани: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 20 с.
29. Rafał Sibiak, Maurycy Jankowski, Paweł Gutaj, Paul Mozdziaż, Bartosz Kempisty and Ewa Wender Ożegowska. Placental Lactogen as a Marker of Maternal Obesity, Diabetes, and Fetal Growth Abnormalities: Current Knowledge and Clinical Perspectives. *J Clin Med.* 2020 Apr; 9(4): 1142.
30. Pedersen S.B., Kristensen K., Hermann P.A. et al. Estrogen controls lipolysis by up-regulating alpha 2A-adrenergic receptor directly in human adipose tissue through the estrogen receptor alpha. Implication for the fetal fat distribution // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 1869–1878.
31. McNeilis J.C., Manolopoulos K.N., Gathercole L.L., Bujalska I.J., Stewart P.M., Tomlinson J.W., Arit W. (2013). Dehydroepiandrosterone exerts antiadipocyte proliferation, differentiation, and glucose uptake. *AJP: Endocrinology and Metabolism*, 305 (9), E1134–E1144. doi: 10.1152/ajpendo.00314.2012.
32. C.J. Glueck and N. Goldenberg, "Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: etiology, treatment, and genetics," *Metabolism*, 2019. – Vol. 92, pp. 108–120.
33. Bjorntorp P., Roamond R. The metabolic syndrome – a neuroendocrine disorder? // *Br. J. Nutr.* – 2000. – Vol. 83 (suppl. 1). – P. 49–57.

Статья поступила в редакцию 28.05.2020

Репродуктивне здоров'я жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період

О.А. Ковалишин

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

Здоров'я жінки і його невід'ємний компонент – репродуктивне здоров'я значною мірою визначаються умовами її розвитку в утробі матері, в період новонародженості, у дитинстві та підлітковому віці. У статті наведено аналіз сучасних досліджень щодо взаємозв'язку порушень репродуктивної функції ще з періоду її становлення, де простежується чітка тенденція до збільшення кількості хворих із патологією пубертатного періоду. Низький рівень соматичного і репродуктивного здоров'я до вагітності зумовлюють високу частоту ускладнених пологів, що призводить до погіршення розвитку наступних поколінь.

Репродуктивна система жінки є найбільш динамічним біологічним об'єктом, який надзвичайно чутливо реагує на несприятливі зовнішні і внутрішні чинники появою нових адаптаційних реакцій, що набувають за певних умов властивостей патологічного процесу. У той самий час багато питань патогенезу порушень фертильності остаточно не вивчені та залишаються дискусійними. Відповідно не тільки розроблення інформативних методів оцінювання стану репродуктивної системи, але й проблема відновлення репродуктивного здоров'я стають все більш актуальними. У таких умовах для покращення показників жіночого репродуктивного здоров'я на всіх етапах його формування необхідним є удосконалення та оптимізація надання гінекологічної та акушерської допомоги.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, менструальна функція, пубертатний період, порушення менструального циклу, пубертатні маткові кровотечі, аменорея, патологічні пологи.

Reproductive health of women who had menstrual dysfunction during puberty

O.A. Kovalishin

The woman's health and its integral component – reproductive health – are largely determined by the conditions of her development in the womb, during the neonatal period, childhood, and adolescence. The article provides an analysis of modern research on the relationship of reproductive dysfunction since its inception, where there is a clear tendency to increase the number of patients with puberty pathology. The low level of somatic and reproductive health before pregnancy causes a high frequency of complicated births, leading to a deterioration in the development of subsequent generations.

The woman's reproductive system is the most dynamic biological object, which is extremely sensitive to adverse external and internal factors by the emergence of new adaptive reactions that acquire, under certain conditions, the properties of the pathological process. At the same time, many issues of the pathogenesis of fertility disorders have not been fully studied and remain controversial. Accordingly, not only the development of informative methods for assessing the state of the reproductive system, but also the problem of restoring reproductive health are becoming increasingly important. In such conditions, to improve the indicators of female reproductive health at all stages of its formation, it is necessary to improve and optimize the provision of gynecological and obstetric care.

Keywords: reproductive health, menstrual function, puberty, menstrual disorders, pubertal uterine bleeding, amenorrhea, pathological birth.

Репродуктивное здоровье женщин, которые имели нарушения менструальной функции в пубертатный период

О.А. Ковалишин

Здоровье женщины и его неотъемлемый компонент – репродуктивное здоровье в значительной степени определяются условиями ее развития в утробе матери, в период новорожденности, детстве и подростковом возрасте. В статье приведен анализ современных исследований о взаимосвязи нарушений репродуктивной функции еще с периода ее становления, где прослеживается четкая тенденция к увеличению количества больных с патологией пубертатного периода. Низкий уровень соматического и репродуктивного здоровья до беременности обуславливают высокую частоту осложненных родов, что приводит к ухудшению развития последующих поколений.

Репродуктивная система женщины является наиболее динамичным биологическим объектом, который чрезвычайно чутко реагирует на неблагоприятные внешние и внутренние факторы появлением новых адаптационных реакций, которые приобретают при определенных условиях свойства патологического процесса. В то же время многие вопросы патогенеза нарушений фертильности окончательно не изучены и остаются дискуссионными. Соответственно не только разработка информативных методов оценки состояния репродуктивной системы, но и проблема восстановления репродуктивного здоровья становятся все более актуальными. В таких условиях для улучшения показателей женского репродуктивного здоровья на всех этапах его формирования необходимы усовершенствование и оптимизация предоставления гинекологической и акушерской помощи.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, менструальная функция, пубертатный период, нарушения менструального цикла, пубертатные маточные кровотечения, аменорея, патологические роды.

Для продовження життя на Землі природа забезпечила дусьому живому здатність до розмноження – репродукції. Але тільки людина може вирішувати питання про час народження дітей та їхню кількість. Та часто людина стикається з досить значними проблемами, більшість з яких пов'язана з незнанням елементарних фактів про своє репродуктивне здоров'я і можливості його збереження.

Репродуктивна функція є найважливішим інтегральним показником здоров'я жінки, визначає якість її життя і потомства, а відповідно і кожної нації [1, 2]. Концепція здоров'я як

одного з невід'ємних прав людини є найбільш важливим досягненням світової спільноти [3]. При цьому серед усіх складових здоров'я репродуктивне здоров'я жінок має ключове значення для благополуччя не тільки самої жінки та її сім'ї, але й суспільства загалом, оскільки репродуктивний потенціал – це рівень фізичного і психічного стану окремої людини, який в оптимальному випадку дозволяє відтворювати здорове потомство і забезпечувати баланс репродуктивного здоров'я [3, 4].

Репродуктивна система жінки є найбільш динамічним біологічним об'єктом, який надзвичайно чутливо реагує на

несприятливі зовнішні і внутрішні чинники появою нових адаптаційних реакцій, що набувають за певних умов властивостей патологічного процесу [5]. У той самий час багато питань патогенезу порушень фертильності остаточно не вивчені та залишаються дискусійними. Формування репродуктивного здоров'я – процес тривалий і складний. Здоров'я жінки і його невід'ємний компонент – репродуктивне здоров'я значною мірою визначаються умовами її розвитку в утробі матері, у період новонародженості, дитинства та у підлітковому віці [6]. Відповідно не тільки розроблення інформативних методів оцінювання стану репродуктивної системи, але й проблема відновлення репродуктивного здоров'я стають все більш актуальними [4, 7].

В Україні в умовах економічної нестабільності, зниження народжуваності та високого рівня загальної смертності проблеми охорони репродуктивного здоров'я набувають особливого значення [8, 9]. Населення країни живе сьогодні в умовах порушення механізму самовідтворення, погіршення не лише кількісних, а й якісних характеристик здоров'я [10]. За даними ВООЗ, за показником природного приросту населення (менше 1% на рік) Україна посідає одне з останніх місць серед країн Європи [11, 12].

Сучасна вітчизняна демографічна ситуація характеризується скороченням чисельності населення, його старінням, низькою народжуваністю, зменшенням частки жінок репродуктивного віку (18–49 років), підвищенням частоти ускладнень і патологій під час вагітності та пологів, на що впливає не тільки незадовільний загальний стан здоров'я, але й високий рівень поширеності хронічних неінфекційних захворювань. Це, безперечно, значною мірою залежить від економічних та соціально-психологічних чинників [8, 13].

За даними статистики жіноче населення України дорівнює 53,7% [12] від загальної кількості мешканців, і вирішення найбільш складних першочергових проблем фізичного здоров'я жінок, насамперед репродуктивного віку, є пріоритетним для збереження трудового потенціалу і створення умов для економічного розвитку країни [9]. Серед жінок фертильного віку значна частина страждає на захворювання сечостатевої системи (9265,7 на 100 000), частота і поширеність яких не має тенденції до зниження протягом низки років [8]. Водночас низка дослідників відзначає, що реальна поширеність гінекологічних захворювань значно вище статистичних даних. Спеціальні дослідження свідчать, що 40–60% жінок в активному репродуктивному віці страждають на гінекологічні захворювання, проте далеко не всі звертаються до лікаря [10, 14, 15].

Крім того, на стан репродуктивного здоров'я істотно впливає соматичне і психічне здоров'я населення. Змінилася структура захворюваності дорослого населення, збільшилася частка захворювань із хронічним і рецидивним перебігом [8, 12]. У низці досліджень констатується, що рівень екстрагенітальної захворюваності у жінок з репродуктивними порушеннями у 2,7 рази вищий, ніж у жінок без гінекологічної патології [1, 16]. Порівняльне вивчення екстрагенітальної захворюваності свідчить, що у жінок із порушеннями репродуктивної функції у більшості випадків захворювання мають хронічний перебіг, при цьому переважають хвороби ендокринної і сечовидільної систем, психічні розлади, хвороби системи кровообігу, інфекційні та паразитарні хвороби тощо [8, 17]. У таких умовах для покращення показників жіночого репродуктивного здоров'я необхідним є удосконалення та оптимізація надання гінекологічної та акушерської допомоги [2, 9].

Аналіз багатьох сучасних вітчизняних досліджень свідчить, що на тлі зниження рівня репродуктивного жіночого здоров'я останніми роками в Україні простежується чітка тенденція до збільшення кількості хворих із патологією пубертатного періоду. Низький рівень соматичного і репродук-

тивного здоров'я до вагітності зумовлюють високу частоту ускладнених пологів, що призводить до погіршення розвитку наступних поколінь [14, 18].

Значного навантаження зазнає організм дівчинки у підлітковому віці, коли відбувається біологічний розвиток, починаючи з пубертатного періоду до повної репродуктивної зрілості. Вивчення стану соматичного здоров'я дівчат-підлітків за останні роки свідчить про негативну тенденцію: збільшення загальної захворюваності за рахунок зростання кількості хвороб суттєво впливає на репродуктивну функцію жінки у майбутньому [19]. Експерти ВООЗ також наголошують, що більшість хвороб у цей період можуть спричинити порушення репродуктивного здоров'я. Так, близько 20% жінок, які мали в пубертатний період ювенільні кровотечі, у подальшому знаходяться під наглядом з приводу дисфункціональних маткових кровотеч, а майже 40% – інших порушень менструальної функції, у третини з них відзначається стійке невиношування вагітності [20]. Тому одним із першочергових завдань сучасної медицини є охорона здоров'я дівчаток та дівчат-підлітків як майбутніх матерів.

Чутливість статевої системи до несприятливих чинників підвищується у критичні періоди життя дівчинки: перинатальний, ранній пубертатний періоди і перший рік після менархе [20]. Існують певні медико-біологічні та психосоціальні чинники ризику зниження репродуктивного потенціалу у цій віковій категорії [19].

До медико-біологічних чинників належать:

- обтяжена спадковість щодо гормональних розладів функції статевої системи;
- обтяжений перинатальний анамнез;
- ранній репродуктивний вік матері у період вагітності;
- супутня хронічна екстрагенітальна патологія, особливо патологія центральної нервової системи, ендокринної, гепатобіліарної та сечовидільної систем;
- оперативні втручання в ранній пубертатний період і протягом першого року після менархе;
- ранне (до 11 років) або пізні (після 14,5 року) менархе;
- нейроендокринне ожиріння або значна втрата маси тіла за короткий період.

Серед основних психосоціальних чинників виділяють:

- проживання у великому індустріальному центрі, в зоні з високим техногенним навантаженням довкілля на тлі гіперактивності симпатoadреналової системи;
- виховання дівчинки у незадовільних мікросоціальних умовах (неповна сім'я, відсутність участі батьків у вихованні дитини або деструктивне ставлення до неї в родині);
- тяжкі психоемоційні і фізичні (спортивні) навантаження, особливо у препубертатний період і в перший рік становлення менструальної функції.

Отже, репродуктивна система піддається впливу різних несприятливих факторів і шкідливих чинників на всіх етапах функціонування організму. Через це у сучасному розвитку акушерської науки суттєва увага надається вивченню відхилень у становленні репродуктивної функції дівчинки-підлітка як майбутньої матері, які проявляються розладами менструального циклу (МЦ), починаючи з періоду менархе, дисфункцією яєчників та порушенням стероїдогенезу [17, 21]. Для обґрунтування профілактичних заходів щодо збереження репродуктивного здоров'я жінок, які мали порушення становлення репродуктивної функції у пубертаті, необхідне проведення глибокого аналізу наявних порушень та чинників ризику розвитку порушень репродуктивної функції [15].

Показники репродуктивного здоров'я жінки на сьогодні залишаються досить низькими, причому за останні десятиліття відзначено погіршення репродуктивного здоров'я дівчаток-підлітків. Поширеність порушення становлення менструальної функції у загальній популяції досягає 61%, зростає

частка гінекологічних та соматичних захворювань, у структурі переважають розлади МЦ, запальні процеси органів малого таза, затримка статевого розвитку та статевий інфантилізм [20, 22–24]. Деякі форми МЦ можуть призвести до розвитку хронічної ановуляції, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), вторинної аменореї, безплідності, а також передракових захворювань та раку ендометрія [15, 25–27]. Своєчасне виявлення та відновлення порушень менструальної функції сприяє не тільки зниженню гінекологічної захворюваності у жінок репродуктивного віку, але є профілактикою порушень репродуктивної системи в їхньому подальшому житті [20].

Інтегральним показником репродуктивного здоров'я жінок є стан менструальної функції [5, 17]. У нормі вона забезпечується завдяки синхронній взаємодії важливих ланок нейроендокринної регуляції, а порушення у системі кора–гіпоталамус–гіпофіз–яєчники часто стають причиною зниження репродуктивної функції жінки, її працездатності і якості життя [5, 23]. Порушення МЦ, такі, як передменструальний синдром (ПМС), дисменорея, опсоменорея, менорагії, суттєво знижують якість життя та обмежують соціальну активність жінок [15, 28].

Жінки, в яких показники життєдіяльності та енергійності були знижені за рахунок загальної слабкості, підвищеної втомлюваності, погіршення сну, поганого настрою, головного болю, також мали знижену соціальну активність: часткова втрата працездатності, неможливість перебувати на робочому місці тривалий час, відмова від кар'єрного росту, – усе це призводило до фінансової нестабільності. Деякі пацієнтки також страждали через обмеження статевої активності та зниження лібідо. Жінки з гіперполіменореєю відзначали перешкоду для занять спортом [29].

За даними літературних джерел, у популяції значно зменшилась кількість дітей з нормальним перебігом пубертату [18, 19, 21]. Зміни в соціальній сфері, негативний екологічний вплив зумовили формування двох полярних за ознаками перебігу пубертату груп дівчаток-підлітків: з одного боку – з вираженою тенденцією до раннього пубертату та статевої соціалізації, з іншого – підлітки із затримкою статевого та психосексуального розвитку. Також спостерігається зниження віку менархе. Так, у країнах центральної Європи та у США протягом останніх 100 років вік менархе зменшується на 2–3 міс кожне десятиліття, що пов'язано зі стабільністю соціально-економічних умов, підвищенням якості життя і загального здоров'я популяції [6].

За деякими даними, кількість порушень менструальної функції у підлітковому віці за останні 20–30 років збільшилась майже удвічі (з 7,5% до 14,6% серед мешканок міста і з 4,2% до 10,6% – серед мешканок села). При цьому найчастіше реєструють такі порушення, як олігоменорея, вторинна аменорея та пубертатні маткові кровотечі [15, 18]. Інші автори вважають найбільш частими порушеннями менструальної функції у підлітків маткові кровотечі, скорочення циклу та тривалі менструальні виділення. Про дисменорею, первинну та вторинну аменорею в цих повідомленнях йдеться рідше, а у 16% підлітків із порушенням менструальної функції встановлено діагноз СПКЯ [30]. Одним із проявів дисфункції яєчників також є формування кіст [19, 21, 31].

У структурі всіх менструальних порушень у пубертатному віці частота аменореї коливається від 3,3% до 11%, а середній вік менархе у таких дівчаток практично на один рік більший, ніж у ровесниць із правильним ритмом менструацій [7, 32]. У перші роки після менархе ановуляцію можна виявити у 40–50% дівчат, число овуляторних циклів поступово зростає від 20–25% у перший рік після менархе до 60–65% до п'ятого року. Така ситуація відображає особливості формування репродуктивної системи дівчини та не є патологією. Проте відсутність тенденції до формування стійкого регулярного МЦ

протягом 1,5–2 років після менархе повинно стати приводом для настороженості лікарів [33].

За різними даними, частота дисменореї у дівчат-підлітків коливається від 43% до 90% і в кожній другій є причиною втрати працездатності, пропусків занять та уроків фізкультури [34]. У структурі ПМС переважають тривожно-дисфоричні розлади, які пояснюються станом хронічного психосоціального стресу, розумовим та емоційним напруженням, зростаючим рівнем соціальної відповідальності [35].

Маткові кровотечі частіше виникають через 6–18 міс після менархе та становлять 50% звернень дівчаток-підлітків до гінеколога [25]. Під час дослідження гормонального фону у них відзначено різні варіанти гіпофізарної активності, що є проявом неповноцінності регуляторних механізмів системи гіпофіз–яєчник та зниження чутливості яєчникових рецепторів. Маткові кровотечі у пубертатний період можуть бути першими клінічними проявами формування гінекологічної патології та суттєво впливати на майбутню репродуктивну функцію [18, 30].

Існує низка причин, які суттєво впливають на розвиток порушення у репродуктивній системі дівчат підліткового віку:

- стрес,
- зменшення маси тіла та деструктивна поведінка (внаслідок тютюнопаління, вживання алкоголю тощо),
- несприятлива екологічна ситуація,
- несприятливий сімейний та перинатальний анамнез,
- ендогенні інтоксикації (туберкульоз в сім'ї, інфекції),
- травми голови (розлади виникають у перші 6 міс після травми),
- гіповітаміноз (зокрема вітамінів А, Е, В₆),
- ятрогенний вплив (гормонотерапія, транквілізатори, антигіпертензивні препарати),
- сезонні впливи,
- кардинальна зміна місця проживання (географічно),
- порушення добових ритмів тощо [30].

Сьогодні особливого значення набуває вплив соматичної патології на репродуктивну систему як однієї з найбільш важливих та частих причин відставання у фізичному розвитку та розвитку репродуктивної системи [6, 15, 17]. Деякі дослідження свідчать, що виношування вагітності у жінок, які мають в анамнезі порушення становлення менструальної функції, обтяжене достовірно вищою часткою екстрагенітальних захворювань: ЛОР-органів – 33,3%, серцево-судинної системи – 21,9%, ендокринної системи – 20,2% проти даних у матерів із фізіологічним пубертатом – 12,0%, 4,6%, 7,4% відповідно [23, 33].

На сьогодні для гормонального статусу молодих жінок характерним є наявність гіпоестрогенії та функціональної надниркової гіперандрогенії, що проявляється у вигляді стертих форм вірильного синдрому. Крім того, на стан репродуктивної системи, за даними різних авторів, впливає хронічний тонзиліт та тонзилектомія в рік менархе, апендицит, дисфункція щитоподібної залози (ЩЗ), ендотоксикація, порушення маси тіла, ревмокардит, туберкульоз, відхилення фізичного та статевого розвитку, вроджені патології матки та придатків [15, 19, 32]. У групу ризику входять також дівчатка, народжені жінками, які мали кістому яєчників [31].

Деякі дослідження доводять, що становлення менструальної функції і розвиток репродуктивних органів проходять за участю статевих гормонів та гормонів ЩЗ. Особливу важливу роль тиреоїдні гормони відіграють у період фізіологічної гормональної перебудови: пубертат, вагітність, перименопауза [5–7, 18, 36]. За даними науковців, затримка статевого розвитку та дисфункція яєчників спостерігаються при гіпотиреозі у 2–2,5 рази частіше, ніж при еутиреоїдному зобі [18]. За іншими свідченнями, найхарактерніша форма порушення

МЦ при гіпотиреозі – вторинна аменорея (36,4% випадків) [37]. Деякі автори відзначають таке порушення МЦ, як гіперполіменорея [25, 30].

Останніми роками спостерігається різке зростання захворюваності дітей на аутоімунні процеси ЩЗ, найчастіше – аутоімунний тиреоїдит [37]. Темпи розвитку вторинних статевих ознак у дівчат з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ) є вищими, але одночасно з цим існує прошарок дівчат із затримкою статевого дозрівання [32]. Відомо, що АІТ поєднується з порушенням МЦ у формі аменореї, гіперменореї, ановуляції. Порушення МЦ при первинному гіпотиреозі спостерігаються у 3 рази частіше, що становить від 24% до 70% загальної популяції жінок репродуктивного віку [6, 32].

У подальшому житті дівчинки, дівчини, а потім і молоді жінки така невиявлена гіпертироксинемія найчастіше прогресує, а з настанням вагітності негативно впливає на здоров'я не лише жінки, а й майбутньої дитини, адже за таких умов найуразливішими сферами стають формування і дозрівання центрів вищої нервової діяльності та анатомофункціональних структур майбутнього інтелекту [38]. Водночас пізня діагностика аутоімунного тиреоїдиту на тлі вагітності за відсутності замісної гормонотерапії загрожує ймовірністю викидня, вад розвитку та інтелектуальної недостатності у майбутньої дитини [37].

Деякі дослідники відзначають значну визначальну роль психогенного впливу на виникнення різних розладів репродуктивної системи. Аналіз отриманих авторами анамнестичних даних продемонстрував, що гострі та хронічні стресові ситуації спостерігаються практично у кожній дівчинки-підлітка з порушенням менструальної функції. Частіше у якості провокувального фактора були конфліктні ситуації в сім'ї, школі, з ровесниками. Також не слід виключати фактор навчання та шкільного навантаження, що в сумі соціально-біологічних впливів становить 50% [39]. На збільшення розумових та фізичних навантажень скаржилися 62,9% підлітків [39]. Так, для дівчат із гінекологічною патологією найбільш значущими є:

- неповна родина,
- нерациональне харчування,
- гіподинамія,
- несприятливі житлово-побутові умови,
- недостатнє перебування на свіжому повітрі,
- шкідливі звички батьків [19, 22].

Зміна психоемоційної сфери на тлі гіпоталамо-гіпофізарної аменореї сприяла спотвореному сприйняттю стресових ситуацій та впливів [20, 23, 39].

Останніми роками простежується вплив надмірної маси тіла та її різке зменшення на розвиток порушення менструальної функції у дівчинки-підлітка [28]. Основну роль у розвитку аменореї відіграє різке схуднення та дефіцит маси тіла саме у пубертатному віці. Дефіцит жирової тканини призводить до перетворення естрогенів у катехолестрогени, які пригнічують функцію вищих регуляторних центрів. Слід підкреслити, що основну роль у формуванні патології репродуктивної функції відіграє саме швидке зменшення маси тіла, а не її постійний дефіцит [17]. Аменорея може передувати схудненню або виникати відразу вже при зменшенні на 10–15% маси тіла від вихідної, коли соматичні порушення ще не виражені. Причому аменорея має зворотний характер при відновленні маси тіла.

Для відновлення менструальної функції у 75% випадків достатньо відновити втрачену масу тіла, і тільки у 20% спостережень, крім відновлення маси тіла, виникає необхідність у використанні замісної гормональної терапії у циклічному режимі протягом 4–5 МЦ. Ще рідше є необхідність у терапії гонадотропінами або рилізінг-гормонами [23, 25, 32].

Ураховуючи суттєве зростання частки дівчат, які мають проблеми з фізіологічним періодом становлення статевої сис-

теми, виникає необхідність визначити чинники, які можуть спричинити появу цих порушень. Причому до таких чинників можна віднести як негативні фактори зовнішнього середовища, так і спадкові. І саме для обґрунтування репродуктивної поведінки та можливості своєчасної реалізації репродуктивної функції доцільним стало вивчення та визначення предикторів низького репродуктивного потенціалу шляхом встановлення значущості шкідливих факторів та їхніх комбінацій від антенатального періоду розвитку майбутньої дівчинки та матері до періоду антенатального супроводу вагітності у такої пацієнтки.

Дисгормональні порушення – одна з найбільш поширених функціональних патологій репродуктивної системи, що виявляють у жінок різного віку. Їхню високу частоту пов'язують з:

- погіршенням екологічних умов,
- прискоренням темпу життя сучасного суспільства,
- посиленням агресивності середовища існування людини,
- необхідністю пристосування до підвищених інтелектуальних та психологічних навантажень,
- змінами режиму харчування, праці та відпочинку,
- хронічним стресом,
- несприятливим режимом харчування, праці і відпочинку,
- змінами репродуктивної поведінки жінки [40–42].

Усе це призводить до погіршення роботи механізмів адаптації і зумовлює розвиток дисгормональних порушень репродуктивної системи, які проявляються порушеннями МЦ, безплідністю, невиношуванням вагітності, розвитком лейоміоми матки, ендометріозу, хронічного тазового болю тощо [6, 38, 43]. Медична гострота проблеми дисгормональної патології визначається широким спектром клінічних проявів і тяжкістю наслідків захворювань, несвоєчасна діагностика та корекція яких призводять до того, що результатом первинних функціональних порушень у репродуктивній системі стають стійкі органічні зміни з подальшою втратою або погіршенням фертильності, тривалою втратою працездатності або інвалідацією жінок репродуктивного віку [44].

Маніфестація дисгормональних розладів переважно відбувається в активному репродуктивному віці і в своїй основі має субклінічні порушення, які зазвичай починаються ще в період статевого дозрівання [38]. У структурі гінекологічної патології, за даними різних авторів, у підлітків на першому місці знаходяться порушення МЦ, які становлять майже 60% у структурі всіх дисгормональних розладів і спочатку мають функціональний характер та пов'язані з дисбалансом гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [20]. Несвоєчасна діагностика, як і неадекватна корекція цих функціональних змін у період становлення репродуктивної системи, призводять до переходу у стійку органічну патологію [5, 7].

Найбільш частим наслідком дисгормональних розладів є порушення процесів повноцінної овуляції, що, у свою чергу, лежить в основі ендокринних форм безплідності і невиношування вагітності незалежно від причин, що призводять до первинних зламів репродуктивної системи [17, 23]. Ановуляція стає причиною аномальних маткових кровотеч, а у 40% випадків – олігоменореї або аменореї [18, 30]. Недостатність лютеїнової фази діагностують у кожній другій пацієнтки з безплідністю на тлі регулярних менструацій [45]. Серед причин прогестеронової недостатності слід виділити:

- порушення на рівні гіпоталамо-гіпофізарної регуляції,
- гіперпролактинемію,
- захворювання ЩЗ (гіпотиреоз, аутоімунний тиреоїдит),
- гіперандрогенію,
- первинну недостатність гонад (спадкову або набуту),
- запальні захворювання жіночих статевих органів,
- інтенсивні фізичні навантаження у поєднанні з низькокалорійною дієтою,
- психогенні і неврогенні розлади,

- дефіцит вітаміну D,
- ожиріння тощо.

Хронічний стрес і супутні йому вторинний імунodefіцит і розлади адаптації значно погіршують прогноз гінекологічних дисгормональних захворювань у зв'язку з підвищенням ризику розвитку гормонозалежної пухлинної патології і метаболічних порушень [46].

У зв'язку з незрілістю нейроендокринної регуляції у жінок із порушенням становлення менструальної функції відзначається недостатня секреція гонадотропінів, дисфункція яєчникової тканини та порушення секреції стероїдних гормонів, що може бути однією з причин гіперплазії або гіпоплазії ендометрія, підвищення проникності судинної стінки, гемодинамічних розладів судинної системи матки і яєчників, неповноцінності її нервово-рецепторного апарату [6, 44]. Крім того, у жінок репродуктивного віку, що мали порушення менструальної функції у пубертатний період, виявляли зниження оваріального резерву, СПКЯ, безплідність [45].

Літературні дані демонструють, що при ускладненому преморбідному тлі, що супроводжується ендокринною дисфункцією, зростає частка плацентарної недостатності та порушення внутрішньоутробного розвитку плода, збільшується кількість перинатальних ускладнень, оперативного розродження та негативних постнатальних наслідків [33, 47]. Низка авторів зазначає, що частота ускладнень вагітності у жінок з порушенням менструальної функції у пубертаті вища, ніж у жінок із правильним ритмом менструацій, і становить понад 70% [48]. Переважають загрозливий викидень, прееклампсія, плацентарна недостатність, що збільшує ризик перинатальних втрат [47]. Розродження ускладнюється порушенням пологової діяльності, при цьому лікування часто є неефективним. Однією з головних причин гестаційних ускладнень є порушення плацентарної вже на ранніх термінах вагітності [33].

Є дані, які свідчать, що у жінок із порушенням становлення менструальної функції вагітність частіше, ніж при нормальному МЦ, ускладнюється загрозою переривання у 28,1%, гестозом – у 28,9%, плацентарною недостатністю – у 52,6%, пологи – аномаліями пологової діяльності у 12%. Частота захворювання новонароджених у ранній неонатальний період підвищується, у структурі переважають ішемія мозку гіпоксичного генезу (12,1%) та синдром дихальних розладів (4,3%) [1, 7].

Низка авторів інформує, що перебіг вагітності у жінок із порушенням становлення менструальної функції в анамнезі достовірно частіше ускладнювався інфекційними захворюваннями сечостатевої системи (43,0%), загрозою невиношування (78,1%), анеміями вагітних (51,8%), гестозом (65,7%) та фетоплацентарною недостатністю (72,8%), а перебіг пологів – аномаліями пологової діяльності (57,0%) та патологією післяпологового періоду (15,8%). Достовірно частіше відбувалось оперативне розродження (25,4%) проти даних у жінок із фізіологічним пубертатом (4,6%). Природним шляхом закінчилися пологи у 74,6% жінок, достовірно частіше народжувались діти з ознаками хронічної внутрішньоутробної гіпоксії (28,1%) та асфіксії під час пологів (67,5%) [49].

До особливостей перебігу вагітності у жінок із порушеннями менструальної функції у пубертатний період належать загрозливий викидень, передчасні пологи та плацентарна недостатність, порушення пологової діяльності. Окремі стани перинатального періоду достовірно частіше виникають у новонароджених від матерів з первинною альгоменореєю в анамнезі. Авторами встановлено закономірність достовірно високої оцінки за шкалою Апгар у новонароджених від матерів, що отримували прегравідарну підготовку. Також було відзначено, що плацентарна недостатність розвивається у 59,2% жінок з патологічним пубертатом, а механізми її розвитку полягають у порушенні імплантації бластоцисти в ендометрій та плацентарній, зниженні експресії плацентарного

фактора росту, порушенні ангиогенезу у судинах ворсин хоріона, їхньому передчасному дозріванні та гемодинамічних змінах у функціональній системі мати–плацента–плід [47].

Отже, порушення становлення нейроендокринної регуляції репродуктивної функції на період статевого дозрівання проявляються екстрагенітальними та гінекологічними захворюваннями на тлі змін гормонального та імунного статусу [17]. Саме гінекологічні захворювання слугують тлом для формування первинної плацентарної дисфункції, а екстрагенітальні – тлом для ускладнень вагітності гестозами, анемією та загрозою переривання і невиношування, які призводять до негативних перинатальних наслідків, гіпоксії та перинатальних захворювань новонароджених. Клінічна маніфестація наведених вище порушень в організмі жінки з порушеннями становлення менструальної функції відображає сформовані в них зміни гормонального і метаболічного статусу та дозволяє прогнозувати порушення репродуктивної функції у жінки і захворюваність їхніх новонароджених дітей.

Незважаючи на медико-соціальну значущість, стан репродуктивного здоров'я жінок з порушенням менструальної функції у пубертатний період, а також особливості перебігу вагітності, пологів та неонатального періоду на сьогодні вивчені недостатньо. І хоча порушення менструальної функції у період її становлення є наслідком впливу різних шкідливих факторів, різноманітність клінічних форм зазначених розладів вимагає диференційного підходу до вибору методів корекції. Показання до призначення гормональних препаратів, тривалість їхнього застосування у підлітковому віці повинні бути чітко обґрунтованими.

Згідно з літературними повідомленнями, включення у комплексну терапію фітопрепаратів із допамінергічною дією сприяє підвищенню ефективності проведеної терапії, дозволяє усунути використання гормонів у більшості дівчаток з порушеннями менструальної функції (76%). Це дозволяє забезпечити демедикалізацію лікувального процесу, відхід від поліпрагмазії загалом і від превалювання синтетичних субстанцій у терапевтичних арсеналах лікарів [50]. Фітопрепарати з доведеною ефективністю забезпечують зниження продукування пролактину, нормалізують співвідношення гонадотропних гормонів, а ліквідація дисбалансу між естрадіолом і прогестероном приводить до відновлення лютеїнової фази МЦ [50].

Актуальність вивчення репродуктивного здоров'я пацієнток з дисгормональною незалежною патологією статевих органів зумовлена неухильним збільшенням частки даної патології за останні роки у структурі гінекологічної захворюваності, омолодженням контингенту хворих, відсутністю єдиного алгоритму реабілітаційних заходів. Сьогодні одне з перших місць за поширеністю серед патологій жіночих статевих органів посідають доброякісні поєднані проліферативні процеси, що об'єднуються в гінекологічний гіперпластичний синдром [5, 16, 44].

Різнманітність клінічних проявів, труднощі диференціальної діагностики доброякісних поєднаних проліферативних процесів призводять до зростання рецидивів патології, збільшення кількості оперативних втручань, втрати працездатності та зниження якості життя і репродуктивного здоров'я жінок [23, 28]. Останніми роками зростає науковий інтерес дослідників до ефективності реабілітаційних заходів у жінок з порушеннями репродуктивної функції, які діагностували з періоду пубертату [48]. Запропоновані раніше різні методи реабілітації та схеми ведення таких пацієнток потребують удосконалення з урахуванням розвитку і впровадження сучасних технологій, нових підходів до ведення таких хворих.

Наявність загальних і специфічних для кожного захворювання патогенетичних детермінант порушення репродуктивного здоров'я диктує необхідність пошуку комплексного підходу

до ведення пацієнток з коморбідною та супутньою патологією. Універсальні неспецифічні патофізіологічні механізми відіграють важливу роль у розвитку поліморбідності. Коморбідні стани можуть істотно вплинути на діагностику і лікування пацієнтів. Профілактику порушень репродуктивного здоров'я, на думку багатьох авторів, необхідно направляти на раннє виявлення й усунення причин і патологічних чинників [6, 7, 16].

Репродуктивна система людини закладається, як і багато інших систем органів, ще в період внутрішньоутробного розвитку. Тому про репродуктивне здоров'я дитини повинні подумати, перш за все, її батьки. Передумовою правильного розвитку та функціонування репродуктивної системи майбутнього малюка є нормальний фізіологічний перебіг вагітності та пологів у матері. Отже, найбільш поширеними рекомендаціями щодо збереження репродуктивного здоров'я є:

- вибір оптимального віку для народження дитини: відкладення народження першої дитини до 20-річного віку матері корисне як для матері, так і для малюка;
- дотримання інтервалів між народженням дітей, необхідних для відновлення здоров'я матері (оптимальна перерва між вагітностями – 3 роки). Згідно з даними наукових досліджень, якщо перерва між вагітностями менше двох років, підвищується ризик передчасних пологів і народження дітей з низькою масою тіла та інших ускладнень;
- уникнення небажаної вагітності та абортів, зокрема шляхом використання сучасних засобів контрацепції, вибір яких допоможе зробити лікар, урахувавши індивідуальні потреби та стан здоров'я;
- вкрай небажаний аборт як метод регулювання народжуваності, який може призвести до негативних наслідків для репродуктивного здоров'я жінки в майбутньому;

- попередження зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом, адже наслідки цих хвороб можуть негативно впливати на репродуктивну функцію, а у разі зараження під час вагітності зумовлюють розвиток тяжких вад плода;
- відмова від шкідливих звичок, які можуть завдати невідправної шкоди репродуктивній функції і мати тяжкі наслідки для здоров'я майбутньої дитини.

Отже, на сьогодні актуальними є три основні види профілактики порушень репродуктивного здоров'я:

- первинна (соціальна),
- вторинна (соціально-медична),
- третинна (медична).

Первинна (соціальна) профілактика полягає у формуванні здорового способу життя, у вихованні репродуктивної, сексуальної та шлюбної поведінки. Вторинна (соціально-медична) профілактика включає медико-соціальне консультування, спрямоване на вирішення питань планування сім'ї. Третинна (медична) включає в себе раннє виявлення, лікування та реабілітацію жінок з порушеннями репродуктивної функції [22, 38].

Безумовно, знання факторів, що впливають на репродуктивне здоров'я, є першим кроком на шляху до його збереження. Інформованість та правильне використання контрацепції попередять небажану вагітність і зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом. Своєчасна діагностика і лікування цих захворювань дозволять звести до мінімуму негативний вплив інфекційно-запальних процесів на репродуктивну функцію. Турбота про своє здоров'я, у тому числі і репродуктивне, мають стати нормою і культурою поведінки кожної людини та суспільства в цілому.

Сведения об авторе

Ковалишин О.А. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: *prore-first@nmapo.edu.ua*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Веропотвелян ПН. 2017. Репродуктивное здоровье женщины – одна из важнейших проблем государства. Медицинские аспекты здоровья женщины. 3:34-46.
2. Бойчук ЮД [редактор]. 2017. Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження: колективна монографія. Харків: Вид. Рожко СГ, 488.
3. Грузева ТС. 2014. Інноваційна сутність та стратегічний і практичний потенціал нової європейської політики Здоров'я-2020. Вісник проблем біології і медицини. 3, 1(110):25-33.
4. Слабкий ГО. 2016. Система громадського здоров'я: бачення Всесвітньої організації охорони здоров'я. Журнал заступника головного лікаря. 5(16):51-61.
5. Манухин ИБ, Тумилович ЛГ, Геворкян МА, Манухина ЕИ. 2017. Гинекологическая эндокринология: клинические лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 296.
6. Howard JW, Jones HW, Wentz AC, Burnett LS. 2017. Novak's textbook of gynecology. Baltimore: Williams & Wilkins, 919.
7. Радзинский ВЕ. 2011. Репродуктивное здоровье. М.: Медицина, 726.
8. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України за 2017 рік. 2018. МОЗ України. ДУ УІСД МОЗ України. К.: МВЦ Медінформ, 458.
9. Степурко ТГ, Семигіна ТВ, Барська ЮГ та ін. [укладачі]. 2018. Індекс здоров'я. Україна-2018: Результати загальнонаціонального дослідження. К., 175.
10. Заклади охорони здоров'я та захворюваність населення України у 2017 році. Статистичний збірник. 2018. Державна служба статистики України. К., 109.
11. Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report. 2017. WHO and the International Bank for Reconstruction and Development, 88.
12. Статистика Населення України за 2018 рік. Демографічний щорічник. 2019. Державна служба статистики України. 188 с. [інтернет] http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/2019/zb_ukr_2018.pdf
13. Рогач ІМ, Керецьман АО, Гаджера ІІ. 2019. Огляд динаміки демографічної ситуації в Україні та її регіонах на фоні країн ЄС та світу: проблеми та перспективи. Проблеми клінічної педіатрії. 2(44):49-56.
14. Дудник СВ, Кошеля ІІ. 2016. Тенденції стану здоров'я населення України. Україна. Здоров'я нації. 4(40):67-7.
15. Сергейко ИВ, Люцко ВВ, Люцко ВВ. 2014. Профилактика нарушенной репродуктивного здоровья у женщин в возрасте до 40 лет. Фундаментальные исследования. 4(2):350-4.
16. Рустамова МС, Бадалова МХ, Сафарова СМ. 2016. Соматический и гинекологический статус больных женщин с гиперпластическим синдромом. Sciences of Europe. 6:68-71.
17. Запорожан ВМ [редактор]. 2014. Акушерство та гінекологія в 4 т. Т. 3: Неоперативна гінекологія. К.: ВСВ Медицина, 928.
18. Татарчук ТФ, Зелинская НБ, Бачинская ИВ. 2013. Становление репродуктивной функции у девочек с аутоиммунным тиреозитом. Український журнал дитячої ендокринології. 2:75-6.
19. Чайківська ЕФ. 2015. Стан репродуктивного здоров'я дівчат Львівської області. Репродуктивна ендокринологія. 2(22):16-21.
20. Левенець СО, Перевозчиков ВВ, Верхошанова ОГ, Мальцева ОІ, Носарь ЄА. 2013. Соціальні й медико-біологічні чинники ризику порушень функції статеві системи в дівчаток. Український журнал дитячої ендокринології. 2:47-8.
21. Андрієць ОА. 2013. Проблеми репродуктивного здоров'я дівчат Буковини. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 3(4):15-8.
22. Пирогова ВІ, Цюлько ОР. 2014. Репродуктивне здоров'я підлітків: соціально-медичні аспекти. Медична газета Здоров'я України. 4(16):8-9.
23. Салий МГ. 2012. Репродуктивний потенціал сучасних дівчаток-підлітків. Астраханський медичний журнал. 7(3):155-8.
24. Field SL. 2014. Cytokines in ovarian folliculogenesis, oocyte maturation and luteinisation. Molecular Reproduction and Development. 81(4):284-314.
25. Адамян ЛВ, Сибирская ЕВ, Богданова ЕА. 2014. Терапія маточних кровотечений пубертатного періода с точки зрения доказательной медицины. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 58(5):17-21.
26. Тьяскача ГМ, Тучкина ИА. 2014. Клинико-патогенетические особенности воспалительных заболеваний гениталий в пубертате. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 3(33):64-9.

27. Kalantaridou S. 2012. Primary ovarian failure. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 119(3):204-5.
28. Єнікєєва ВМ, Шустик РП, Тарасюк ТЮ, Шарова ІВ. 2012. Вплив метаболічної корекції порушень менструального циклу жінок репродуктивного віку на якість їх життя. *Тавричеський медико-біологічний вестник*. 15(2), 1(58):118-21.
29. Chan SSC. 2012. Menstrual problems in adolescents and improving quality of life: the panasian experience. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 119(3):176-7.
30. Петелицький ОО, Цисар ЮВ. 2019. Патологіологічні аспекти розвитку пубертатних маткових кровотеч у дівчат з супутньою патологією. *Медичний форум*. 18(18):30-2.
31. Герасимова ТВ. 2014. Оптимізація діагностики та лікування функціональних кіст яєчників (клінічна лекція). *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 5(80):14-9.
32. Вовк ІБ, Юзько ОМ, Вдовиченко ВП. 2011. *Гінекологія дитячого і підліткового віку: підручник*. К.: ВСВ Медицина, 424.
33. Начетова ТН. 2014. Перинатальний аналіз і особливості функції репродуктивної системи матерей дівчаток-подростків с вторичної аменореєю. *Здоровье ребенка*. 2(53):50-3.
34. Agarwal AA. 2010. Study of dysmenorrhea during menstruation in adolescent girls. *Indian J. Community Med*. 35:159-64.
35. Белоκριницькая ТЕ, Фролова НИ, Белозерцева ЕП. 2012. Дисменорея, предменструальний синдром и синдром предменструального дисформического расстройства у девушек-студенток. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 1:22-8.
36. Цисар ЮВ, Канюк ОС. 2019. Роль щитоподібної залози в розвитку ювенільних маткових кровотеч. *Медичний форум*. 18(18):14-7.
37. Бачинская ИВ. 2016. Аутоиммунный тиреоидит как фактор влияния на становление репродуктивной функции девушек в пубертатный период (обзор литературы и собственные исследования). *Український журнал дитячої ендокринології*. 3:18-23.
38. Абабкова ГМ, Андрієць ОА, Іванов ІІ, Попова-Петросян ОВ, Косолапова НВ. 2011. *Гінекологія дитячого і підліткового віку: підручник*. К.: ВСВ Медицина, 424.
39. Брауде ИЕ, Корсунская ЛЛ, Митрохина АО. 2014. Психогенно обусловленные нарушения менструальной функции у девочек-подростков и их коррекция. *Тавричеський медико-біологічний вестник*. 17, 3(67):16-20.
40. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ. [et al.]. 2012. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 10(1):49-50.
41. He Y, Zeng Q, Dong S. 2013. Associations between uterine fibroids and lifestyles including diet, physical activity and stress: a case-control study in China. *Asia Pacific J. Clinical Nutrition*. 22(1):109-17.
42. Hughes LD, Lloyd D, McMurdo [et al.]. 2013. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age and Ageing*. 42(1):62-9.
43. Maybin JA, Critchley HO. 2015. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Human Reproduction Update*. 21(6):748-61.
44. Бабаєва НА, Ашрафян ЛА, Антонова ІБ, Алешікова ОІ, Івашіна СВ. 2017. Роль гормональних порушень в канцерогенезі опухолей жіночої репродуктивної системи. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 1:76-82.
45. Goldsammler M, Merhi Z, Buyuk E. 2018. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Reprod Biol Endocrinol*. 16(1):45-6.
46. Joo JG, Csatlós E, Brubel R. [et al.]. 2014. Epi-genetic background of the most common non-oncologic gynecological diseases. *Orv. Hetil*. 155(13):492-9.
47. Лысяк ДС. 2013. Роль плацентарных факторов ангиогенеза в формировании плацентарной недостаточности у беременных женщин с маточным кровотечением пубертатного периода в анамнезе. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 49:92-6.
48. Макарчук ОМ, Дзьомбак ВВ. 2017. Порушення становлення менструальної функції та його вплив на репродуктивний потенціал жінки. *Галицький лікарський вісник*. 3:36-8.
49. Штель НН, Лысяк ДС. 2011. Беременность, роды и состояние новорожденных у женщин с нарушением становления системы репродукции. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 41:62-5.
50. Радзинский ВЕ, Симоновская ХЮ. 2015. Фитотерапия в акушерстве и гинекологии. *Новый век – новая идеология. Концепция фитотерапии*. Информационный бюллетень, изд. 2-е, испр. и доп. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 16.

Статья поступила в редакцию 03.04.2020

Вплив рецепторів андрогену на ефективність хіміотерапевтичного лікування хворих на метастатичний тричі негативний рак грудної залози

С.А. Лялькін, Л.А. Сивак, Н.О. Верьовкіна

Національний інститут раку, м. Київ

Мета дослідження: вивчення впливу експресії андрогенових рецепторів (АР) на ефективність першої та другої лінії поліхіміотерапії (ПХТ) у лікуванні хворих на метастатичний тричі негативний рак грудної залози (ТНРГЗ).

Матеріали та методи. Вивчено вплив експресії АР на безпосередні та віддалені результати лікування хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримали першу (n=122) та другу (n=87) паліативну лінію ПХТ у відкритих рандомізованих дослідженнях. Експресію АР у пухлині визначали імуногістохімічним (ІГХ) методом. Позитивними вважали пухлини, у яких було виявлено експресію АР більш ніж у 10% пухлинних клітин.

Результати. Серед 116 пацієнток із ТНРГЗ позитивну експресію АР у пухлинній тканині було виявлено у 44 (38%) хворих, тоді як у решти 72 (62%) – експресії АР виявлено не було (АР-). Медіана виживаності без прогресування у хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримували першу паліативну лінію хіміотерапії, становила 8 міс у групі АР-позитивних та 7 міс у АР-негативних (достовірно не відрізнялись; p=0,27).

Частота об'єктивної відповіді серед пацієнток із метастатичним ТНРГЗ, які отримали другу паліативну лінію ПХТ, становила 71,1% в АР-негативних та 76,92% – у АР-позитивних (p=0,48). Медіана виживаності без прогресування у пацієнток, які отримували другу паліативну лінію хіміотерапії, становила 6 міс для АР-позитивних хворих та 4 міс – для АР-негативних (p=0,0045). Медіана загальної виживаності пацієнток з позитивними АР була достовірно довшою (12 міс проти 9 міс; p=0,04).

Заключення. Доведено вплив експресії АР на виживаність без прогресування та загальну виживаність хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримували другу паліативну лінію хіміотерапії.

Ключові слова: метастатичний тричі негативний рак грудної залози, рецептори андрогенів, хіміотерапія, виживаність без прогресування, загальна виживаність.

Impact of androgen receptor on chemotherapy efficacy in patients with metastatic triple negative breast cancer

S.A. Lyalkin, L.A. Syvak, N.O. Verevkin

The objective: was to determine the impact of androgen receptor (AR) expression on the effectiveness of the first and second line chemotherapy in patients with metastatic triple negative breast cancer (mTNBC).

Materials and methods. The impact of AR expression on treatment results was evaluated in patients with mTNBC received the first (n=122) and second (n=87) line chemotherapy in open randomized studies. The status of AR was evaluated by immunohistochemistry, AR positive patients were defined as having AR more than 10%.

Results. From 116 patients with mTNBC 44 (38%) were AR positive, 72 (62%) – AR negative. Median progression free survival in patients received the first line chemotherapy was 8 months in AR positive and 6 months in AR negative, p=0,27. The incidence of objective tumor response in mTNBC patients received the second line chemotherapy was 71,1% in AR negative and 76,92% in AR positive, p=0,48. Median progression free survival in patients received the second line chemotherapy was 6 months in AR positive and 4 months in AR negative, p=0,0045. Median overall survival in AR positive patients was statistically significantly higher (12 months versus 9 months, p=0,04).

Conclusions. Impact of AR expression on progression free and overall survival was proved for mTNBC patients received the second line chemotherapy.

Keywords: metastatic triple negative breast cancer, androgen receptor, chemotherapy, progression free survival, overall survival.

Влияние рецепторов андрогена на эффективность химиотерапии у пациенток с метастатическим трижды негативным раком грудной железы

С.А. Лялькин, Л.А. Сивак, Н.О. Верёвкина

Цель исследования: изучение влияния экспрессии андрогеновых рецепторов (АР) на эффективность первой и второй линии полихимиотерапии (ПХТ) в лечении больных с метастатическим трижды негативным раком грудной железы (ТНРГЖ).

Материалы и методы. Изучено влияние экспрессии АР на непосредственные и отдаленные результаты лечения больных с метастатическим ТНРГЖ, получивших первую (n=122) и вторую (n=87) паллиативную линию ПХТ в открытых рандомизированных исследованиях. Экспрессию АР в опухоли определяли иммуногистохимическим (ИГХ) методом. Позитивными считали опухоли, в которых было выявлено экспрессию АР больше чем в 10% опухолевых клеток.

Результаты. Из 116 пациенток с метастатическим ТНРГЖ позитивную экспрессию АР было выявлено у 44 (38%) больных, тогда как у остальных 72 (62%) – экспрессии АР определено не было (АР-). Медиана выживаемости без прогрессирования у больных с метастатическим ТНРГЖ, получивших первую паллиативную линию химиотерапии, составила 8 мес в группе АР-позитивных и 7 мес – у АР-негативных (достовірно не отличались; p=0,27). Частота объективного ответа у пациенток с метастатическим ТНРГЖ, получивших вторую паллиативную линию ПХТ, составила 71,1% у АР-негативных и 76,92% – у АР-позитивных (p=0,48). Медиана выживаемости без прогрессирования у пациенток, получивших вторую паллиативную линию химиотерапии, составила 6 мес для АР-позитивных и 4 мес – для АР-негативных больных (p=0,0045). Медиана общей выживаемости пациенток с позитивными АР была достоверно выше (12 мес против 9 мес; p=0,04).

Заключение. Доказано влияние экспрессии АР на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость больных метастатическим ТНРГЖ, получивших вторую паллиативную линию химиотерапии.

Ключевые слова: метастатический трижды негативный рак грудной железы, рецепторы андрогена, химиотерапия, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость.

Рак грудної залози (РГЗ) – найбільш поширене онкологічне захворювання серед жіночого населення. За даними ВООЗ, кожного року у світі реєструють понад 1,2 млн нових випадків РГЗ та помирають від нього понад 400 тис. жінок [7]. Відомим фактом є те, що РГЗ є гетерогенним захворюванням. Мікрочипування ДНК пухлинних клітин РГЗ дозволило виділити декілька генетично різних форм цього захворювання. Унаслідок цього була створена молекулярно-генетична класифікація типів РГЗ, які фундаментально відрізняються один від одного:

- люмінальний тип А,
- люмінальний тип В,
- підтип з гіперекспресією Erb-B2 ,
- базальноподібний підтип [10].

Найбільш несприятливим з них вважається базальноподібний, або РГЗ з тричі негативним фенотипом за даними імуногістохімічного дослідження (тричі негативний РГЗ) [1,4,6].

Тричі негативний РГЗ (ТНРГЗ) – це пухлина, яка не має рецепторів до естрогенів, прогестерону та для якої не характерна гіперекспресія HER2/neu. Цей підтип виявляють з частотою близько 10–20% від усіх випадків РГЗ. Він характеризується агресивним перебігом, раннім та швидким метастазуванням і, як наслідок, коротшою тривалістю життя хворих [4, 6]. За даними різних дослідників [1, 4, 6], виживаність без прогресування пацієнток на метастатичний ТНРГЗ після першої паліативної лінії поліхіміотерапії (ПХТ) коливається у межах 6–8 міс, загальна виживаність становить 15–18 міс при вперше виявленому метастатичному ТНРГЗ та 12–16 міс при прогресуванні після комбінованого лікування. Ураховуючи відсутність специфічних мішеней, основним і практично єдиним стандартним методом лікування метастатичного ТНРГЗ на сьогодні залишається системна ПХТ.

Однією з потенційних мішеней для лікування ТНРГЗ можуть стати рецептори андрогенів. Андрогенові рецептори (АР) – це стероїдні гормональні рецептори, які функціонують як класичний ліганд-активованій інтрацелюлярний фактор транскрипції [8, 9]. Сьогодні все більше даних свідчать про важливу роль сигнального шляху АР у канцерогенезі та прогресуванні РГЗ різних молекулярних підтипів, у тому числі тричі негативного [3, 8,9]. Найбільший інтерес дослідників в останні роки сконцентрований на вивченні АР саме при ТНРГЗ, можливо, як потенційній мішені для лікування. Слід зазначити, що прогностична та предиктивна роль АР для ТНРГЗ є суперечливою.

У дослідженні J. Choi та співавторів [5] встановлено, що експресія АР може бути несприятливим прогностичним фактором у підгрупі хворих на ТНРГЗ pT1, проте прогностичного значення для пацієнтів з метастазами та пухлиною \geq pT2 не доведено [5]. У мета-аналізі 13 клінічних досліджень, проведеному Wang та співавторами за участю 2826 пацієнток із ТНРГЗ, позитивні АР виявлені у 24,4% хворих, доведено асоціацію АР с постменопаузальним статусом хворих, високим ступенем диференціювання пухлини (G1-G2) та підвищеним ризиком наявності метастазів у лімфовузлах [11]. А. Агога та співавтори встановили, що наявність експресії АР у пацієнтів із ТНРГЗ є потенційно сприятливим прогностичним чинником, особливо у хворих літнього віку з високим ступенем диференціювання, низьким індексом проліферації (Ki-67) [2].

Слід зазначити, що незважаючи на деякі дослідження [3], що свідчать про негативну прогностичну роль експресії АР, багатьма дослідниками в останні роки отримані дані щодо зв'язку АР з позитивним прогнозом, хоча вплив експресії АР на загальну виживаність залишається суперечливим та статистично недостовірним.

Мета дослідження: вивчення впливу експресії АР на ефективність першої та другої лінії ПХТ у лікуванні хворих на метастатичний ТНРГЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На першому етапі даного дослідження було вивчено вплив експресії АР на безпосередні та віддалені результати лікування хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримали першу паліативну лінію ПХТ у відкритому рандомізованому одноцентровому дослідженні. До 1-ї основної групи увійшли 59 хворих на метастатичний ТНРГЗ – це пацієнтки, які отримали ПХТ за схемою АТ (доксорубіцин – 60 мг/м², паклітаксел – 175 мг/м²). До 2-ї основної групи включені 63 хворі, яким застосували ПХТ за схемою ТР (паклітаксел – 175 мг/м², карбоплатин – АUC 5).

Основними критеріями включення/виключення у дослідження були:

- гістологічно підтверджений діагноз РГЗ,
- наявність віддалених метастазів після комбінованого лікування або первинно-метастатичних,
- імуногістохімічне підтвердження ТНРГЗ,
- жінки віком понад 18 років,
- очікувана тривалість життя \geq 6 міс,
- загальний стан пацієнтки за шкалою ECOG 0–2,
- адекватні функції кісткового мозку, нирок та печінки,
- відсутність у хворих метастазів у центральну нервову систему,
- відсутність гострих інфекцій та супутньої патології у стані декомпенсації.

Усі хворі надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Програма дослідження була схвалена комісією з питань етики Національного інституту раку.

Усім пацієнткам було виконано стандартний алгоритм обстеження, який включав комп'ютерну томографію ОГП, ОЧП та малого таза з контрастним посиленням з метою оцінювання поширеності процесу та отримання об'єктивної оцінки відповіді пухлини на хіміотерапевтичне лікування. Оцінювання відповіді пухлини проводили згідно з критеріями RECIST 1.1.

Експресія АР була досліджена у пухлинній тканині у 116 хворих на ТНРГЗ. Морфологічні та імуногістохімічні дослідження проводили у патологоанатомічному відділенні Національного інституту раку МОЗ України.

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження здійснювали на депарафінізованих зрізах пухлин ТНРГЗ з використанням моноклональних антитіл (МкАТ): Androgen Receptor Mous Monoclonal Antibody, Clone FR441DBS, США. Для детекції зазначеного білка використовували систему візуалізації EnVisionTM FLEX («Дако», Данія). Результати ІГХ-реакції оцінювали напівкількісним методом шляхом підрахунку кількості позитивно забарвлених клітин – індекс мітки (ІМ) у відсотках. Позитивними вважали пухлини, у яких було виявлено експресію АР більш ніж у 10% пухлинних клітин.

На другому етапі даного дослідження було вивчено вплив експресії АР на безпосередні та віддалені результати лікування хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримали другу паліативну лінію ПХТ у відкритому рандомізованому одноцентровому дослідженні. До дослідження було включено 87 хворих на метастатичний ТНРГЗ, які мали прогресію захворювання на хіміотерапії першої лінії.

До основної групи 1 увійшли 29 хворих на метастатичний ТНРГЗ – це пацієнтки, які отримали монохіміотерапію за схемою – вінорельбін 25 мг/м² щотижнево. До основної групи 2 входили 29 хворих, яким застосували монохіміотерапію за схемою – гемцитабін 1000 мг/м² на 1, 8-й та 15-й день 28-денного циклу. До основної групи 3 включено 29 хворих, яким застосували монохіміотерапію за схемою – капецитабін 1000 мг/м² 2 рази на добу у 1–14-й день 21-денного циклу.

Алгоритм обстеження, оцінювання ефективності та токсичності були аналогічними, як у хворих першого етапу дослідження.

Таблиця 1

Розподіл хворих на метастатичний ТНРГЗ за результатами лікування (критерії RECIST 1.1) залежно від експресії AP

Відповідь пухлини за критеріями RECIST 1.1	AP(-), n=72	AP(+), n=44	P
	Абс. число (%)	Абс. число (%)	
Повна відповідь	3 (4,17)	7 (15,9)	0,2
Часткова відповідь	38 (52,78)	21 (47,73)	
Стабілізація процесу	21 (29,16)	11 (25,0)	
Прогресування	10 (13,89)	5 (11,37)	

Примітка. Для порівняння використано точний критерій Фішера.

Таблиця 2

Розподіл хворих на метастатичний ТНРГЗ за результатами лікування залежно від експресії AP

Ефективність хіміотерапії	AP(-), n=72	AP(+), n=44	P
	Абс. число (%)	Абс. число (%)	
Частота об'єктивної відповіді	41 (56,9)	28 (63,6)	0,72
Частота контролю над захворюванням	62 (86,1)	39 (88,6)	

Примітка. Для порівняння використано точний критерій Фішера.

Таблиця 3

Розподіл хворих на метастатичний ТНРГЗ за результатами лікування (критерії RECIST1.1) залежно від статусу андрогенових рецепторів

Ефективність хіміотерапії	AP(-), n=45	AP(+), n=39	p
	Абс. число (%)	Абс. число (%)	
Часткова відповідь	5 (11,11)	8 (20,51)	0,48
Стабілізація	27 (60,0)	22 (56,41)	
Прогресування	13 (28,89)	9 (23,08)	

Примітка. Для порівняння використано точний критерій Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік хворих на момент включення у дослідження коливався у межах від 27 до 76 років. Середній вік становив 51,7±9,5 року. Серед 116 пацієток із ТНРГЗ позитивну експресію AP у пухлинній тканині було виявлено у 44 (38%) хворих, тоді як у решті 72 (62%) – експресії AP виявлено не було (AP-).

У хворих на ТНРГЗ позитивна експресія AP у пухлинні частіше виявлялися у пацієток у період менопаузи. Так, у групі AP(+)-хворих 86,4% пацієток знаходились у менопаузі, а у 13,6% пацієток менструальна функція була збережена, порівняно з групою AP(-)-хворих, у якій 51,4% пацієток знаходились у пременопаузі та 48,6% – у менопаузі (p=0,001).

Було вивчено вплив експресії AP на безпосередні та віддалені результати лікування хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримали першу паліативну лінію ПХТ у відкритому рандомізованому одноцентровому дослідженні (перший етап дослідження). Статус AP визначений у 116 із 122 пацієток, які брали участь у даному етапі. Серед 72 пацієток без експресії AP у 3 (4,17%) зареєстровано повну відповідь захворювання, у 38 (52,78%) – часткову відповідь, у 21 (29,16%) пацієтки – стабілізацію процесу, а у 10 (13,89%) зареєстровано прогресування захворювання. Серед 44 пацієток з позитивною експресією AP у 7 (15,9%) зафіксовано повну відповідь, у 21 (47,73%) – часткову відповідь, в 11 (25,0%) хворих – стабілізацію процесу, а у 5 (11,37%) – прогресування захворювання.

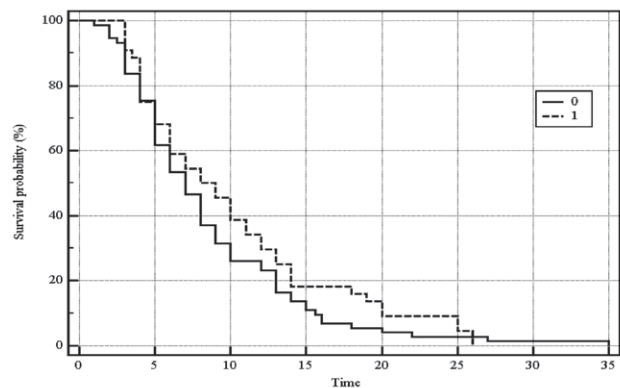
Розподілення включених у перший етап дослідження хворих на метастатичний ТНРГЗ залежно від статусу AP та відповіді пухлини на хіміотерапію представлено у табл. 1.

Як видно з табл. 2, частота об'єктивної відповіді пухлини (сумма повної та часткової регресії) становила 56,9% серед пацієток групи AP(-) та 63,6% серед пацієток з AP(+), розбіжності не були статистично достовірними (p=0,72).

Крім того, під час оцінювання такого показника, як частота контролю над захворюванням (повна та часткова відповідь + стабілізація), також не виявлено статистично достовірної різниці між двома групами (p=0,72).

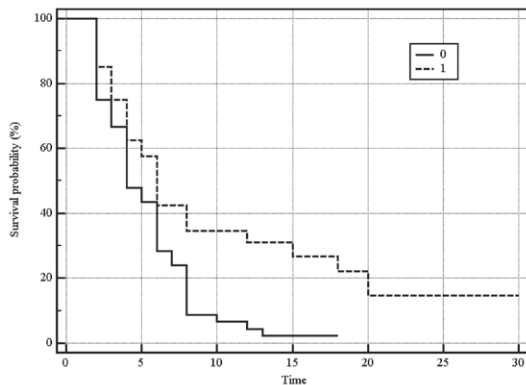
У рамках дослідження також вивчено вплив експресії AP на виживаність без прогресування хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримали першу паліативну лінію ПХТ, методом Каплана-Майєра (мал. 1).

Результати, наведені в мал. 1, не продемонстрували впливу експресії AP на виживаність без прогресування у хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримували першу паліативну лінію хіміотерапії, з рівнем статистичної значущості за Log-Rank-критерієм (p=0,27). Слід зазначити, що виживаність



Група 0 – відсутня експресія AP (-).
Група 1 – наявна експресія AP (+). Log-Rank Test, p=0,27.

Мал. 1. Виживаність без прогресування у хворих на ТНРГЗ, які отримали першу паліативну лінію ПХТ



Група 0 – відсутня експресія AP (-).
Група 1 – наявна експресія AP (+), Log-Rank Test, $p = 0,0045$.

Мал. 2. Вживаність без прогресування у хворих на ТНРГЗ

без прогресування протягом року у групі з наявною експресією – AP(+) становила $29,5 \pm 6,9\%$, натомість у групі без експресії AP – $23,3 \pm 4,9\%$.

Під час наступного етапу було вивчено вплив експресії AP на безпосередню ефективність ХТ, а також на показники виживаності без прогресування та загальної виживаності у хворих, які отримали другу лінію паліативної хіміотерапії у рамках рандомізованого дослідження.

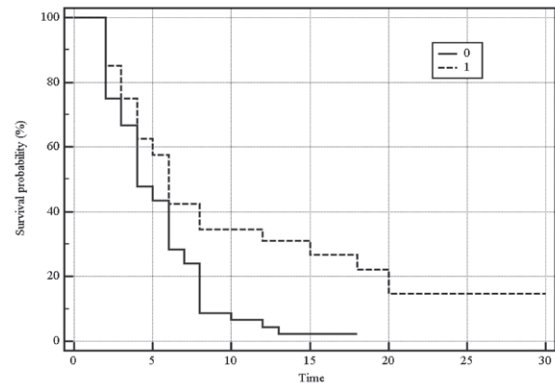
Серед 87 пацієток, які отримали другу паліативну лінію хіміотерапії, у 84 було досліджено експресію AP. Серед 84 пацієток з метастатичним ТНРГЗ у 45 хворих не було виявлено експресії AP, тоді як у 39 – виявлено позитивний статус AP. Серед 45 пацієток без експресії AP у 5 (11,1%) зареєстровано часткову відповідь, у 27 (60,0%) – стабілізацію процесу, а у 13 (28,89%) зареєстровано прогресування захворювання. З 39 пацієток з позитивною експресією AP у 8 (20,51%) зареєстровано часткову відповідь, у 22 (56,41%) – стабілізацію процесу, а у 9 (23,08%) пацієток зареєстровано прогресування захворювання.

Розподілення включених до другого етапу дослідження хворих на метастатичний ТНРГЗ залежно від статусу AP та відповіді пухлини на хіміотерапію представлено у табл. 3.

Проведений аналіз не виявив статистично значущої різниці у безпосередній ефективності схем другої лінії хіміотерапії залежно від експресії AP. Частота об'єктивної відповіді пухлини (часткова відповідь + стабілізація) становила 71,1% у AP-негативних хворих та 76,92% у AP-позитивних ($p=0,48$). Незважаючи на вищу частоту часткової відповіді у пацієток з позитивною експресією AP порівняно з пацієтками, у яких не було виявлено експресії AP, статистично достовірної різниці не виявлено.

У рамках дослідження також вивчено вплив експресії AP на виживаність без прогресування та загальну виживаність хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримали другу паліативну лінію ХТ, методом Каплана–Майєра (мал. 2 та 3).

За результатами аналізу було зафіксовано вплив експресії AP на виживаність без прогресування хворих у на метастатичний ТНРГЗ, які отримували другу паліативну лінію хіміотерапії, з рівнем статистичної значущості за Log-Rank-критерієм



Група 0 – відсутня експресія AP (-).
Група 1 – наявна експресія AP (+). Log-Rank Test, $p = 0,04$.

Мал. 3. Загальна виживаність у хворих на ТНРГЗ

($p=0,0045$). Слід зазначити, що виживання без прогресування протягом року у групі з наявною експресією – AP(+) становило $31,1 \pm 7,6\%$, натомість у групі без експресії AP (-) – $4,4 \pm 3,0\%$. Медіана загальної виживаності без прогресування становила 6 міс у хворих з експресією AP(+) та 4 міс – у AP(-).

За результатами аналізу було виявлено вплив експресії AP на загальну виживаність у хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримували другу паліативну лінію хіміотерапії, з рівнем статистичної значущості за Log-Rank-критерієм ($p=0,04$). Медіана загальної виживаності становила 12 міс у AP-позитивних пацієток та лише 9 міс – у AP-негативних хворих. Слід зазначити, що однорічна загальна виживаність у групі з наявною експресією – AP(+) становила $47,6 \pm 8,7\%$, натомість у групі без експресії AP(-) – лише $25,4 \pm 6,9\%$.

ВИСНОВКИ

Установлено, що частота об'єктивної відповіді серед пацієток із метастатичним ТНРГЗ, які отримали першу паліативну лінію ПХТ, становила 56,9% у AP-негативних та 63,6% у AP-позитивних хворих. Ця різниця не є статистично достовірною ($p=0,72$). Зареєстровано, що медіана виживаності без прогресування хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримували першу паліативну лінію хіміотерапії, становила 8 міс у групі AP-позитивних та 7 міс – у AP-негативних (достовірно не відрізнялись; $p = 0,27$).

Установлено, що частота об'єктивної відповіді серед пацієток із метастатичним ТНРГЗ, які отримали другу паліативну лінію ПХТ, становила 71,1% у AP-негативних та 76,92% – у AP-позитивних; різниця не є статистично достовірною ($p=0,48$).

Доведено вплив експресії AP на виживаність без прогресування хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримували другу паліативну лінію хіміотерапії. Медіана виживаності без прогресування становила 6 міс для AP позитивних хворих та 4 міс – для AP-негативних ($p=0,0045$).

Доведено вплив експресії AP на загальну виживаність хворих на метастатичний ТНРГЗ, які отримували другу паліативну лінію хіміотерапії. Визначено, що медіана загальної виживаності пацієток з позитивними AP була достовірно довшою (12 міс проти 9 міс; $p=0,04$).

Сведения об авторах

Лялькин Сергей Анатольевич – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/34; тел.: (050) 380-10-39. E-mail: slyalkin@yahoo.com

Сивак Любовь Андреевна – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/34. E-mail: lasyvak@gmail.com

Верёвкина Наталия Олеговна – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/34; тел.: (050) 380-10-39

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Anders CK, Abramson V, Tan T, Dent R. (2016) The Evolution of Triple-Negative Breast Cancer: From Biology to Novel Therapeutics. Am Soc Clin Oncol Educ Book. – 35: 34-42.
2. Arora A, Chaturvedi R., et al. (2019) Expression of Androgen Receptor in Triple Negative Breast Cancer Biopsies and Its Correlation with Prognostic Markers. Indian Journal of Pathology: Research and Practice 8(2): 1951-8.
3. Bozovic Spasojevic I, D. Zardavas, S. Brohee et al. (2017) The prognostic role of androgen receptor in patients with early-stage breast cancer: a meta-analysis of clinical and gene expression data. Clin. Cancer Res., 23. 2702-2712.
4. Claire H., Karandza V., Aktan G. (2019) Current treatment landscape for patients with locally recurrent inoperable or metastatic triple negative breast cancer: a systematic literature review. Breast cancer research. 21;143-157.
5. Choi JE, Kang SH, Lee SJ, Bae YK. (2015) Androgen receptor expression predicts decreased survival in early stage triple-negative breast cancer. Ann Surg Oncol.; 22(1): 82-9.
6. Dana A., Franzese E., Centonze S. et al. (2018) Triple-negative breast cancers: systematic review of the literature on molecular and clinical features with a focus on treatment with innovative drugs. Curr. Oncol. Rep. 20 (10); 76.
7. Forman D, Ferlay J. The global and regional burden of cancer. In: Stewart BW, Wild CP, editors, World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; 2014. p – 64185.
8. Gerratana L, Basile D., Buono G. et al. (2018) Androgen receptor in triple negative breast cancer: a potential target for the targetless subtype. Cancer Treat Rev.; 68; 102-110.
9. P. Giovannelli, M. Di Donato, G. Galasso, et al. (2018) The androgen receptor in breast cancer. Front. Endocrinol. ; 9; 492.
10. Perou C.M. Molecular portraits of human breast tumors (2000). Nature. 406 : 747–752.
11. Wang C, Pan B, Zhu H, Zhou Y, Mao F, Lin Y, et al. (2016) Prognostic value of androgen receptor in triple negative breast cancer: a meta-analysis. Oncotarget; 7:46482–91.

Статья поступила в редакцию 09.04.2020

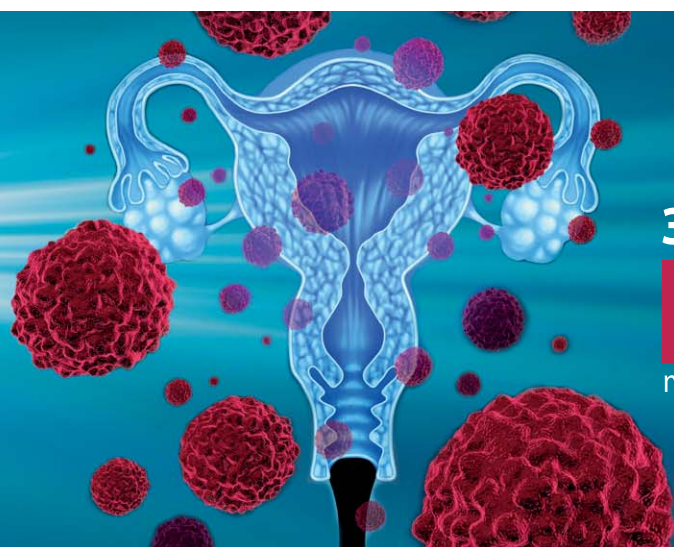
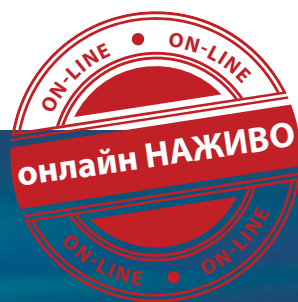
Журнал «Здоровье женщины» индексируется и/или представлен здесь:

- «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 (IJIF)
- Hinari



9–11 КВІТНЯ 2020 р. В РАМКАХ ЗАПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ БЕЗПЕРЕРВНОГО
ПРОФЕСІЙНОГО РОЗВИТКУ ФАХІВЦІВ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
В РЕЖИМІ ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦІЇ ВІДБУВСЯ

III МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
«РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я:
МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД
В БЕЗПЕРЕРВНОМУ ПРОФЕСІЙНОМУ
РОЗВИТКУ ЛІКАРІВ»



3rd
ICRH 2020
multidisciplinary approach to  **CME**

3rd INTERNATIONAL CONGRESS «REPRODUCTIVE HEALTH: MULTIDISCIPLINARY APPROACH
TO CONTINUING MEDICAL EDUCATION OF DOCTORS»
9-11 April 2020
KYIV, UKRAINE

Захід вже втретє став місцем зустрічі вчених і лікарів різних спеціальностей та керівників закладів охорони здоров'я.
Об'єднавши провідних спеціалістів з країн Євросоюзу, а також Росії та України,
конгрес продемонстрував високий рівень зацікавленості з боку представників медичної науки і практики

Більше інформації на сайті www.icrh2020.com

Диклоберл® diclofenac sodium



ДИКЛОФЕНАК № 1 В УКРАЇНІ¹

Диклоберл® 100

Діюча речовина: диклофенак натрію

10 супозиторіїв · Для ректального застосування.

Анальгезуючий, протизапальний засіб

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

МЕЙУКІ
ВЕВГІ-СХЕВІЕ

Цьомбазьвиринни та зьнебодьовьвиринни зьсїб

Цїв обьвурного зьсїбьвиринни

Цьвиринни цїв обьвурного зьсїбьвиринни

Цьвиринни цїв обьвурного зьсїбьвиринни

Диклоберл® 50

Діюча речовина: диклофенак натрію

10 супозиторіїв · Для ректального застосування.

Анальгезуючий, протизапальний засіб

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

МЕЙУКІ
ВЕВГІ-СХЕВІЕ

✓ **«ЗОЛОТИЙ» СТАНДАРТ
ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ²**

✓ **ТОРПЕДОПОДІБНІ
СУПОЗИТОРІЇ³**

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:** Супозиторіїв: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондилит, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Боліові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні боліові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гинекологічні захворювання, які супроводжуються боліовим синдромом і запаленням. Наприклад, первинна дисменорея та аднексит. Нападів мігрені. Острі напади подягри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингитозиліті, отиті.

Протипоказання. Печерчутливїсть до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу, що перелічені у розділі «Склад». Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням НПЗП. Остра виразка шлунка або кишечнику, кровотеча або перфорація. Тяжка порушення функції печінки або нирок, печінкова недостатність, ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV); ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли інфаркт міокарда; захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак. Проктит. **Спосіб застосування та дози.**

Диклоберл® супозиторіїв 50 та 100 мг. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найнижчої ефективної дози впродовж найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів. Не застосовувати внутрішньо, тільки для ректального введення. Супозиторіїв потрібно вводити у пряму кишку якомога глибше, бажано після очищення кишечника. Початкова доза звичайної становить 100-150 мг на добу. При неважких симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу. Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми. Для уникнення нічного болю або ранкової скутості до застосування препарату вдень призначати Диклоберл® 100 у вигляді ректальних супозиторіїв перед сном (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг). При первинній дисменорей добову дозу поділяти індивідуально, звичайної вона становить 50-150 мг/добу. Початкова доза може бути 50-100 мг/добу, але у разі необхідності її можна збільшити впродовж кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг/добу. Застосування препарату слід починати після виникнення перших боліових симптомів та продовжувати декілька днів, залежно від динаміки регресії симптомів.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, диспепсія, виразки шлунка і кишечнику, що супроводжуються або не супроводжуються кровотечею, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції підвищеної чутливості, такі як висипання на шкірі та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназу у крові, психотичні розлади, депресія, відчуття тривоги, безсоння, нічні жахіття та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ [Диклоберл® супозиторіїв 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236]. Перепризначенням обов'яз-

ково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. **Виробник.** Диклоберл® супозиторіїв 50 мг та 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина. № UA/9701/02/02, № UA/9701/02/02

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ТМБХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

1. За результатами роздрібною продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за січень 2019 – січень 2020 р., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer / І Фармстандарт» компанії «Proxima Research».

2. 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 Jan;28(1):163-78.

3. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторіїв 100 мг від 04.02.2020 № 236 та 50 мг від 04.02.2020 № 236).

UA-DIC-02-2020-V1-Visual. Затверджено 03.03.2020



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**