

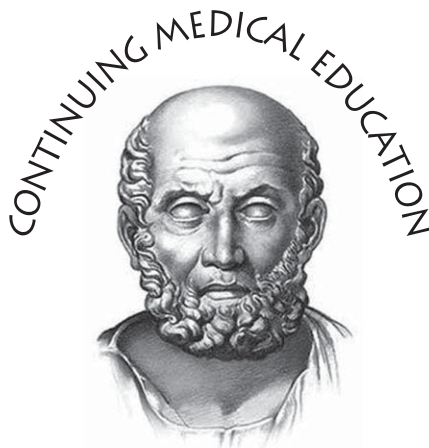


ВСЕУКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ
БЕЗПЕРЕРВНОЇ
ПРОФЕСІЙНОЇ ОСВІТИ
ЛІКАРІВ
ТА ФАРМАЦЕВТІВ



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 5-6 (151-152)/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 № 6 від 24.06.2020.

Підписано до друку 24.07.2020.

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 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 5-6 (151-152)/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. ЛУКЬЯНОВОЙ
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
наукотметрические и поисковые базы.
Статьям журнала «Здоровье женщины»
присваивается DOI*

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской академии
последипломного образования имени П.Л. Шупика.
Протокол № 6 от 24.06.2020.

Подписано к печати 24.07.2020.

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. ЛУКЬЯНОВОЙ
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. Геньк
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

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: **74598**

HEALTH OF WOMAN 5-6 (151-152)/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 №6 from 24.06.2020.

Passed for printing 24.07.2020

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 gynecology 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 5-6 (151-152)/2020

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Базові аспекти оцінювання стану плода і прогнозування здоров'я новонародженого
Л.Г. Назаренко, Л.О. Гук, Н.С. Нестерцова 8

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Чи завжди слід використовувати антибактеріальні засоби після уродинамічних досліджень у пацієток з групи високого ризику?
Павел Мьотла, Сара Ваврисюк, Курт Набер, Ева Маркут-Мьотла, Павел Скорупські, Катажина Скорупська, Томаш Рехбергер 15
- Захворювання щитоподібної залози при вагітності
Клінічні настанови для акушерів та гінекологів
Американська колегія акушерів та гінекологів (ACOG) 20

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Вплив лімфедєми на якість життя онкологічних пацієнтів 29
- Морфологічні особливості ендо- та міометрія у пацієток з лейоміомою матки і безплідністю
М.А. Флаксенберг 33
- Вплив мікробіому на репродуктивну функцію жінки
М.Й. Малачинська, Н.С. Вереснюк 38
- Сучасний метод внутрішньоутробного лікування неімунної водянки плода, індукованої парвовірусною інфекцією
Н.П. Бондаренко, В.П. Лакатош, Я.М. Вітовський, Т.Т. Наритник, П.В. Лакатош 43
- Перинатальний центр м. Києва: Нехай вагітність стане материнством
О.С. Загородня, В.В. Біла, Ю.О. Яроцька, О.І. Ключанова, О.В. Акімова 48
- Результати вивчення факторів ризику розвитку цереброваскулярних хвороб у жінок міста Києва
Г.О. Слабкий, М.М. Прокопів 54

АКУШЕРСТВО

- Нейроімуннологія стресової вагітності
С.І. Жук, О.Д. Щуревська 58
- Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду на тлі інфекцій, що передаються статевим шляхом
О.І. Кротік 63

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Сучасне лікування гіперандрогенних станів у жінок репродуктивного віку
Т.Г. Романенко, Т.М. Ігнатюк, О.О. Молчанова 66
- Indicators of the immune system after correction of climacteric syndrome in women with uterine leiomyoma and endometrial hyperplasia
L.I. Butina, L.P. Shelestova, F.A. Khancha, A.L. Ostroukh, P.F. Shahanov 72
- Аналіз використання методу анкетування у дослідженні епідеміології стресового нетримання сечі у жінок: вплив на якість життя
Д.М. Федорова 80
- Клінічні аспекти у жінок із порушеннями менструальної функції у пубертатний період
О.А. Ковалишин 84
- Комплексний підхід до терапії та профілактики рецидивів бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла та ожирінням
В.К. Кондратюк, К.А. Гаспарян, К.О. Кондратюк, Н.П. Дзись, Н.Д. Коблош 89
- ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ
- Пізній репродуктивний вік та ожиріння як підґрунтя для акушерських та перинатальних ускладнень (Огляд літератури та результати власних досліджень)
І.А. Жабченко, О.Р. Сюдмак, О.М. Бондаренко, Т.М. Коваленко, І.С. Ліщенко 93
- Профілактика порушень фетоплацентарного комплексу у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів (Огляд літератури)
О.В. Лаба 99
- Роль м'язово-фасциального синдрому і дисфункції в розвитку синдрому хронической тазовой боли у женщин (Обзор литературы)
А.А. Суханова, Р.В. Осадчук 103

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

флебодіа

600 МГ діосмін

Дві проблеми – одне рішення!

Пролонгована дія



Полегшення симптомів лімфовенозної недостатності^{1,2,3}
біль • тяжкість • трофічні розлади

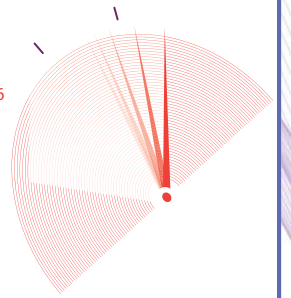
1 таблетка
На добу



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

біль • набряк • кровотеча

3 таблетки
На добу



Флеботонік та ангіопротектор³

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

Склад лікарського засобу: 1 таблетка містить діосмін, що відповідає діосміна безводного чистого 600 мг. Фармакотерапевтична група: Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТС C05C A03. Показання для застосування: для полегшення симптомів, обумовлених лімфовенозною недостатністю, таких як відчуття тяжкості у нижніх кінцівках, біль, трофічні розлади; у комплексному лікуванні загострення геморою; як додатковий метод лікування підвищеної ламкості капілярів, порушення мікроциркуляції. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. При хронічній лімфовенозній недостатності: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Тривалість лікування залежить від показань до застосування та від стадії захворювання. Середня тривалість лікування складає 2 місяці. При гострому геморої: 2-3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів, у разі необхідності, лікування продовжують по 1 таблетці 1 раз на добу до 1 – 2 місяців. Якщо після лікування геморою залишилися симптоми загострення, необхідно звернутися до проктолога для корекції лікування. Максимальна добова доза – 1800 мг (3 таблетки). Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошеніль червону А (E 124). Препарат звичайно не рекомендується застосовувати у період годування груддю. Побічні ефекти. Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль.

Реєстраційне посвідчення № UA/8590/01/01 Наказ Міністерства охорони здоров'я України 01.08.18 № 1422

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

Тотема®

залізо, мідь, марганець

ФРАНЦУЗЬКА ЯКІСТЬ –
ЗАЛІЗНИЙ РЕЗУЛЬТАТ!

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



тотема Fe²⁺
Mn Cu



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

LABORATOIRE
Innotech
INTERNATIONAL

ампули слід розчинити у простій чи підсопідженій воді або в будь-якому іншому напої, крім чаю, кави, молока та напоїв, що містять алкоголь. Для перорального застосування. Лікування залізодефіциту та залізодефіцитної анемії. Дорослим – по 100–200 мг заліза на добу, тобто 2–4 ампули препарату в день. Дітям віком від 1 місяця препарат – 5–10 мг заліза на 1 кг маси тіла на добу. Протипоказання. Залізодефіцитна анемія. Профілактика та лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народилися жінкам з дефіцитом заліза, якщо дано харчування не містить достатньої кількості заліза. Протипоказання. Надлишок заліза в організмі, особливо на фоні нормо- або гіперхромної анемії, наприклад, при таласемії, залізорефрактерній анемії, анемії, пов'язаній з недостатністю медулярного кровотворення або внаслідок запального процесу. Регулярні гемотрансфузі. Одночасне застосування парентеральних форм заліза. Кишкова непрохідність. Гіперчутливість до компонентів препарату. Спадкова непереносимість фруктози. Спосіб застосування та дози. Вміст

Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA/7854/01/01 Наказ МОЗ України 16.08.18 № 1504. Виробник. Іннотера Шузэ, Франція/Innotera Chouzy, France. Представництво «Лаборація Іннотек Інтернаціональ» в Україні. 01001, м. Київ, вул. Мала Житомирська/Михайлівська, буд.6/5.

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

TABLE OF CONTENTS 5-6 (151-152)/2020

DISTANCE LEARNING

- Basic aspects of assessing the condition of the fetus and predicting the health of the newborn**
L.G. Nazarenko, L.A. Hook, N.S. Nestertsova..... 8

TOPICAL ISSUES

- Should We Always Use Antibiotics after Urodynamic Studies in High-Risk Patients?**
Pawel Miotla, Sara Wawrysiuk, Kurt Naber, Ewa Markut-Miotla, Pawel Skorupski, Katarzyna Skorupska, Tomasz Rechberger..... 15
- Thyroid Disease in Pregnancy**
American College of Obstetricians and Gynecologists..... 20

FOR PRACTICING PHYSICIANS

- The impact of lymphedema on the quality of life of cancer patients** 29
- Morphological features of endo- and myometrium in patients with uterine leiomyoma and infertility**
M.A. Flaksenberg..... 33
- Influence of microbiome on a woman's reproductive function**
M. Malachynska, N. Veresniuk 38
- Modern methods of treatment of intrauterine non-immune fetal hydrops induced by parvovirus infection**
N.P. Bondarenko, V.P. Lakatosh, Ya.M. Vitovsky, T.T. Narytnyk, P.V. Lakatosh 43
- Kyiv Perinatal Center: Let pregnancy become motherhood**
O.S. Zahorodnya, V.V. Bila, Y.O. Yarotska, O.I. Klyushanova, O.V. Akimova 48
- The results of the risk factors study for the development of cerebrovascular diseases in women in kyiv city**
G.O. Slabkiy, M.M. Prokopiv 54

OBSTETRICS

- Neuroimmunology of stressful pregnancy**
S.I. Zhuk, O.D. Shchurevska..... 58
- Features of pregnancy, childbirth and postpartum period in sexually transmitted infections**
O.I. Krotik 63

GYNECOLOGY

- Modern treatment of hyperandrogenic conditions in women of reproductive age**
T.G. Romanenko, T.N. Ignatiuk, E.A. Molthanova..... 66
- Indicators of the immune system after correction of climacteric syndrome in women with uterine leiomyoma and endometrial hyperplasia**
L.I. Butina, L.P. Shelestova, F.A. Khancha, A.L. Ostroukh, P.F. Shahanov 72
- Analysis of usage of the questionnaire method in the study of epidemiology of stress urinary incontinence among women: influence on quality of life**
D.M. Fedorova 80
- Clinical aspects of women with menstrual dysfunction in puberty**
O.A. Kovalishin 84
- Integrated approach to therapy and prevention of recurrences bacterial vaginosis in women of reproductive age with overweight and obesity**
V.K. Kondratiuk, K.A. Hasparian, K.O. Kondratiuk, N.P. Dzis, N.D. Koblosh 89

LECTURES AND REVIEWS

- Late reproductive age and obesity as a basis for obstetric and perinatal complications (Literature review and results of own research)**
I. Zhabchenko, O. Sudmak, O. Bondarenko, T. Kovalenko, I. Lishchenko..... 93
- Prevention of the fetoplacental complex disorders in women at risk and the risk of preterm birth (Literature review)**
O.V. Laba 99
- The role of myofascial pain syndrome and dysfunction in the development of chronic pelvic pain syndrome in women (Literature review)**
A.A. Sukhanova, R.V. Osadchuk 103



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 перименструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодинія (нагубання 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 (ранці 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 запліднення.

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

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

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

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

Виробник: Біонорика (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. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для дивергентної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту.

Р.П. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01. **Джерело:** 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательству. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф., 2 - Мурашко Л.С. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевого выделительного системы. Репрод. здоровье женщины, 1(35): 48-51. 3 - Калладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Современ. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дулар Л.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих із інфекцією сечової системи. Здоровье мужчины, 3(30): 85-90.

Виробник: Біонорика (Німеччина)

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

Для розширення 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.

Базові аспекти оцінювання стану плода і прогнозування здоров'я новонародженого

Л.Г. Назаренко, Л.О. Гук, Н.С. Нестерцова

Харківська медична академія післядипломної освіти

Негативні процеси у сучасному суспільстві – економічна та екологічна криза, психоемоційне напруження у зв'язку з військовим протистоянням, міграцією населення, деформацією системи сімейних цінностей зумовлюють зміни медико-соціального «портрета» вагітних, що несприятливо відбивається на стані внутрішньоутробного плода. Це має мотивувати сучасного лікаря до удосконалення професійного рівня з питань клінічної інформативності інструментальних методів оцінювання стану плода під час вибору способу розродження, коректного використання сучасних методів фетального моніторингу на основі відпрацювання навичок, визначення помилок, оновлення знань з патофізіології кисневого забезпечення плода.

Провідну роль у розвитку порушень неонатальної адаптації, неврологічної захворюваності та інвалідизації новонароджених відіграє перинатальна енцефалопатія внаслідок гіпоксично-ішемічного ураження нервової системи. У статті схематично викладено сучасні уявлення щодо пускових механізмів гіпоксії плода під час фізіологічних пологів, а також у патологічних умовах – у разі порушення газообміну між матір'ю і плодом. Окреслено основні вектори оцінювання стану плода при доношеній вагітності: реєстрація серцевої діяльності, виявлення зразків (патернів) патологічного стану нервової системи, ідентифікація наслідків фетоплацентарних судинних розладів, визначення маркерів кисневого забезпечення.

Наведено також актуальні дані і базові аспекти використання сучасних технологій оцінювання стану плода – кардіотокографії (КТГ), електрокардіографії (ЕКГ) плода, взяття проби крові із передлеглої головки. Особливу увагу приділено кардіотокографії як «золотому стандарту» оцінювання стану плода. Висвітлено основні моменти комп'ютерної системи КТГ Девіса–Редмана. Акцентовано увагу на необхідності володіння сучасним лікарем візуальним оцінюванням зразків КТГ. Подано відомості про інвазивні технології, які використовуються для ідентифікації стану газообміну внутрішньоутробного плода. Підкреслено роль проведення на регулярній основі тренінгів медичного персоналу з технологій інтранатального оцінювання стану плода з використанням класифікаційних критеріїв КТГ і рекомендацій FIGO, що є необхідною умовою досягнення позитивних результатів у перинатальній охороні плода.

Ключові слова: стан плода, інтранатальне оцінювання, гіпоксемія, кардіотокографія, лактат.

Basic aspects of assessing the condition of the fetus and predicting the health of the newborn

L. G. Nazarenko, L. A. Hook, N. S. Nestertsova

Negative processes in modern society - economic and environmental crisis, psycho-emotional tension due to military confrontation, migration, deformation of the family value system – cause changes in medical and social «portrait» of pregnant women, and therefore adversely affect the fetus. This should motivate the modern physician to improve the professional level of clinical informative instrumental methods of assessing the condition of the fetus when choosing a method of delivery, the correct use of modern methods of fetal monitoring, based on skills development, error assessment, updating knowledge of pathophysiology of fetal oxygen supply.

Perinatal encephalopathy due to hypoxic-ischemic lesions of the nervous system plays a leading role in the development of disorders of neonatal adaptation, neurological morbidity and disability of newborns. The article schematically presents modern ideas about the triggers of fetal hypoxia in physiological childbirth, as well as in pathological conditions with impaired gas exchange between mother and fetus. The main vectors for assessing the condition of the fetus during full-term pregnancy are determined: registration of cardiac activity, identification of patterns of pathological condition of the nervous system, identification of the consequences of fetoplacental vascular disorders, determination of oxygen markers.

The actual data and basic aspects of the use of modern technologies for assessing the condition of the fetus are given: cardiotocography (CTG), electrocardiography of the fetus, blood samples from the present head. Particular attention is paid to the CPC as the «gold standard» for assessing the condition of the fetus. The main points of the computer system of CTG Dawes–Redman are covered. Emphasis is placed on the need for a modern physician to have a visual assessment of CTG samples. Information on invasive technologies used to identify the state of gas exchange in the fetus is presented. The role of regular training of medical staff on technologies of intranatal assessment of fetal condition using the classification criteria of CTG and FIGO recommendations is emphasized, which is a necessary condition for achieving positive results in perinatal care of the fetus.

Keywords: fetal condition, intranatal evaluation, hypoxemia, cardiotocography, lactate.

Базовые аспекты оценки состояния плода и прогнозирования здоровья новорожденного

Л.Г. Назаренко, Л.А. Гук, Н.С. Нестерцова

Негативные процессы в современном обществе – экономический и экологический кризис, психоэмоциональное напряжение в связи с военным противостоянием, миграцией населения, деформацией системы семейных ценностей – обуславливают изменения медико-социального «портрета» беременных, а следовательно, неблагоприятно отражаются на состоянии внутриутробного плода. Это должно мотивировать современного врача к совершенствованию профессионального уровня по вопросам клинической информативности инструментальных методов оценки состояния плода при выборе способа родоразрешения, корректного использования современных методов фетального мониторинга на основе отработки навыков, оценки ошибок, обновления знаний по патофизиологии кислородного обеспечения плода.

Ведущую роль в развитии нарушений неонатальной адаптации, неврологической заболеваемости и инвалидизации новорожденных играет перинатальная энцефалопатия вследствие гипоксически-ишемического поражения нервной системы. В статье схематически изложены современные представления о пусковых механизмах гипоксии плода в физиологических родах, а также в патологических условиях при нарушении газообмена между матерью и плодом. Определены основные векторы оценки состояния плода при доношенной беременности: регистрация сердечной деятельности, выявление образцов (паттернов) патологического состояния нервной системы, идентификация последствий фетоплацентарных сосудистых расстройств, определение маркеров кислородного обеспечения.

Приведены также актуальные данные и базовые аспекты использования современных технологий оценки состояния плода: кардиотокографии (КТГ), электрокардиографии плода, взятие проб крови из подлежащей головке. Особое внимание уделено КТГ как «золотому стандарту» оценки состояния плода. Освещены основные моменты компьютерной системы КТГ Девиса–Редмана. Акцентируется внимание на необходимости владения современным врачом визуальной оценкой образцов КТГ. Представлены сведения об инвазивных технологиях, используемых для идентификации состояния газообмена внутриутробного плода. Подчеркнута роль проведения на регулярной основе тренингов медицинского персонала по технологиям интранатальной оценки состояния плода с использованием классификационных критериев КТГ и рекомендаций FIGO, что является необходимым условием достижения положительных результатов в перинатальной охране плода.

Ключевые слова: состояние плода, интранатальная оценка, гипоксемия, кардиотокография, лактат.

Негативні зміни медико-соціального «портрета» вагітних у сучасній Україні є результатом впливу несприятливих процесів у суспільстві в останнє десятиріччя – економічної і екологічної кризи, психоемоційного напруження у зв'язку з військовим протистоянням, міграцією населення, деформацією системи сімейних цінностей. Вагітні як найбільш уразлива частина соціуму відчувають стрес, наслідки якого відбиваються на стані внутрішньоутробного плода. Патологіологічною основою порушень функціонального стану плода є внутрішньоутробна гіпоксія. Особливо драматичними є неочікувані випадки несприятливих перинатальних результатів пологів без видимих попередніх ризиків при неускладненій доношеній вагітності [24]. В основі подібних випадків найбільш часто лежать недооцінювання перинатальних факторів, неналежний фетальний моніторинг, обрання неадекватної ступеню ризику для плода тактики розродження, а також ятрогенні причини, які об'єднуються дефініцією «акушерська агресія» (необґрунтовані індукції пологів, амніотомії, родостимуляції) [1, 4].

Резюмуючи сучасні тенденції розродження, світові експерти констатують, що, як мінімум, 15% жінок з високим перинатальним ризиком «заслугувували» проведення кесарева розтину (КР), який не було зроблено. Унаслідок цього результатами стали випадки перинатальної загибелі, захворювань та інвалідизації немовлят. Але разом з тим кожний четвертий випадок КР виконують немовби в інтересах плода, але без доказових показань [4]. Тому актуальним і своєчасним є проведення активних дискусій, оновлення і удосконалення знань з питань клінічної інформативності інструментальних методів оцінювання стану плода під час вибору способу розродження.

Провідну роль у розвитку порушень неонатальної адаптації, неврологічної захворюваності та інвалідизації новонароджених відіграє перинатальна енцефалопатія – гіпоксично-ішемічні ураження центральної нервової системи. На частку гіпоксії припадає 44,5–56,2% випадків перинатальної загибелі [1, 6].

Як відомо, пологи є серйозним випробуванням для плода і особливим стрес-фактором. Здатність витримати цей стрес визначається, з одного боку, функціональними можливостями плаценти, а з іншого – зрілістю нейроендокринної системи плода, здатністю збереження гомеостазу при коливаннях зовнішнього середовища, які відбуваються у результаті маткових скорочень. Навіть під час нормальних пологів внутрішньоутробний плід зазнає значного фізичного напруження, переносимість якого залежить від функціонування компенсаторних можливостей організму. Інтенсивна скоротлива діяльність, а також тривалі неефективні маткові скорочення, їхня корекція утеротонічними засобами знижує матково-плацентарний кровотік, а отже, додатково зменшує оксигенацію плода. У цих умовах вмикаються метаболічні резерви, які забезпечують адаптацію до гіпоксії. Межа компенсаторних можливостей організму плода є індивідуальною, залежить від численних механізмів, сумарна дія яких не підлягає однозначному прогнозуванню.

Схематично пускові механізми гіпоксії плода під час пологів у фізіологічних умовах складаються із таких моментів, які знижують фетоплацентарний кровообіг:

- стиснення судин матково-плацентарного басейну під час скорочення матки,
- зменшення функціонуючого обсягу «старіючої» плаценти,

- механічний тиск з боку матки і навколоплідних вод,
- надходження продуктів катаболізму матері й уповільнене їхнє повернення [6, 7].

Пристаєвальні реакції здорового плода забезпечують в таких умовах збереження аеробного клітинного дихання.

У патологічних умовах при порушенні газообміну між матір'ю і плодом спостерігається дефіцит надходження кисню, зниження утворення АТФ, що тягне за собою порушення здатності плода переносити стрес. Розпад АТФ ініціює утворення супероксиду, продукцію факторів (маркерів) оксидативного стресу, які є субстанціями, що призводять до пошкодження ендотелію. Унаслідок порушення видалення надлишку кислот в умовах гіпоксії збільшується концентрація іонів водню, що призводить до зниження рН. Респіраторний і метаболічний ацидоз у результаті кисневої недостатності призводить до накопичення молочної кислоти у тканинах. Виснаження енергетичних ресурсів може зумовлювати декомпенсацію серцевої діяльності. Надлишок вуглекислого газу внаслідок уповільненого газообміну збуджує дихальний центр плода, сприяє централізації кровообігу, активації анаеробного гліколізу, накопиченню продуктів перекисного окиснення ліпідів, прогресуванню ацидозу.

Цей стислий схематичний опис метаболізму плода дозволяє окреслити основні вектори оцінювання його стану при доношеній вагітності: реєстрація серцевої діяльності, виявлення зразків (патернів) патологічного стану нервової системи, ідентифікація наслідків фетоплацентарних судинних розладів, визначення маркерів кисневого забезпечення.

Сьогодні продовжують обговорення термінології у клінічному оцінюванні стану плода, яка характеризується недостатньою методичною узгодженістю. Найбільш поширеним у сучасному акушерстві є дефініція «дистрес плода».

За сучасним визначенням, дефініція *дистрес* (*distress* – страждання, лихо) плода означає комплекс патологічних змін в організмі плода при недостатній оксигенації, що проявляється прогресуванням метаболічних порушень – від *гіпоксемії* до *асфіксії* з метаболічним ацидозом [18]. Ці зміни позначаються на функціях органів життєзабезпечення, від короточасних оборотних змін до тривалих пошкоджень тканин плода і навіть його смерті. Аналізуючи зміст дефініції «дистрес», слід погодитися з його неспецифічністю і невизначеністю, що зумовлює невисоке позитивне прогностичне значення у популяції високого ризику і низьке – у випадках народження дітей, які отримали хорошу оцінку за шкалою Апгар.

Наказ МОЗ України № 900 (27.12.2006) «Дистрес плода при вагітності та під час пологів» виключив із клінічного використання дефініцію «гіпоксія плода» (хронічна, гостра, компенсована, субкомпенсована, декомпенсована) через неможливість визначення кисневого забезпечення плода у повсякденній роботі акушерських відділень. Відповідно набув права клінічного діагнозу термін «дистрес», яким узагальнюються усі порушення функціонального стану плода.

Однак привертає увагу те, що розділ зазначеного протоколу «Дистрес плода при вагітності» стосується коду ОЗ6 у статистичній класифікації МКХ-10 («Медична допомога матері при... патологічних станах плода»), а саме – рубрики ОЗ6.3, яка включає «ознаки внутрішньоутробної гіпоксії плода, що

потребують надання медичної допомоги матері». У діючій статистичній класифікації (МКХ-10 – ICD-10, версія 2016) *дистрес* фігурує у класі O68 – «Пологи і розродження, що ускладнилися стресом плода [дистрес]». Проте у главі XVI – «Деякі стани, що виникають у перинатальному періоді», до класу P20 включено *внутрішньоматкову гіпоксію*, вперше виявлену до початку пологів, або під час пологів, або неуточнену.

Дефініція «асфіксія» як клінічна категорія є поняттям дещо умовним і одним з найбільш неточних у перинатології. У перекладі з грецької «асфіксія» означає відсутність пульсу, що зазвичай характеризує мертвнонароджену дитину. За іншими уявленнями, термін «асфіксія новонароджених» розглядається як відсутність газообміну в легенях (задуха) після народження дитини за наявності інших ознак живонародженості (серцебиття, пульсація пуповини, довільні рухи м'язів незалежно від того, чи перерізана пуповина і чи відокремилась плацента). І оскільки у діючій МКХ-10 внутрішньоутробна гіпоксія (гіпоксія плода) і асфіксія новонародженого виділені як самостійні нозологічні форми захворювань перинатального періоду, то відмова від клінічного використання дефініції «гіпоксія плода» на сьогодні не є беззаперечною і остаточною.

Науково-технічний прогрес актуалізує подальше впровадження високоінформативних способів оцінювання стану плода, у тому числі прямих тестів на кисневе забезпечення плода і кислотно-лужний баланс. Тому, незважаючи на продовження пошуку термінологічних компромісів, питання використання діагностичних методів, результати яких лягають в основу визначення «дистресу», ідентифікації «гіпоксії» плода, їхньої клінічної інтерпретації та інформативності, потребують першочергового вирішення як необхідної умови оптимізації тактики розродження.

Уповільнення і відповідно зниження кровообігу у матці, плаценті, пуповині призводить до гіпооксигенації плода, і його периферійні органи переходять на анаеробний обмін речовин. Побічним продуктом анаеробного метаболізму є молочна кислота, накопичення якої означає метаболічну ацидемію. В умовах тривалої або гострої гіпооксигенації ацидемії зазнають не тільки периферійні органи, а й життєво важливі (мозок, серце, надниркові залози), які «зберігалися» внаслідок захисного механізму перерозподілу току крові [7].

Коректна верифікація гіпоксемії/гіпоксії вимагає визначення кислотно-лужного стану плода з ідентифікацією метаболічної ацидемії / ацидозу ($\text{pH} < 7,00$). У свою чергу, для цього необхідним є виконання інвазивних тестів (забір пуповинної крові або крові із передлеглої частини плода). Не викликає сумніву, що на допологовому етапі це практично неможливо.

У клінічній практиці дефініції «ацидемія» і «ацидоз» використовують як синоніми, хоча реакція плода на гіпооксигенацію проходить декілька послідовних кроків, кожний із яких має власне визначення: гіпоксемія – гіпоксія – метаболічний ацидоз – метаболічна ацидемія.

Гіпоксемія – стан, який характеризується зниженням кисневої ємності артеріальної крові плода, але без суттєвих змін його органів і систем. При зниженні кисневого насичення вмикаються компенсаторні, в основному гемодинамічні механізми, які призводять до зниження периферійного кровообігу.

Гіпоксія – внутрішньоклітинний дефіцит кисню, який «вмикає» анаеробний гліколіз; формується централізація кровообігу, активація симпатоадреналової системи. У цих умовах компенсаторні ресурси плода швидко виснажуються.

Асфіксія – повний перехід на анаеробний шлях метаболізму, зокрема, у найважливіших органах життєзабезпечення – головному мозку і серці. У підсумку гіпоксичного процесу розвивається стійкий *метаболічний ацидоз*, який у разі продовження кисневого дефіциту призводить до необоротних змін у ЦНС і, як наслідок, до загибелі плода.

Ідентифікація ацидемії однозначно вимагає прямого визначення і не повинна підмінятися побічними судженнями. Проте пряме виявлення ацидемії на рутинній основі сьогодні не забезпечено технічно в абсолютній більшості акушерських відділень України. На сьогодні спостерігається практика висловлювати судження про ацидемію на підставі параметрів серцевої діяльності плода і певних клінічних ознаках у неонатальний період (оцінка за шкалою Апгар ≤ 3 бали протягом 5 хв, наявність судом, м'язової гіпотонії, гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонародженого, симптомокомплекс поліорганної дисфункції), що доволі сумнівно у методичному відношенні, проте є реальністю і має певне підґрунтя.

Найбільш чутливими до гіпоксії є нервова тканина та міокард, які відрізняються від інших тканин в організмі людини високою гліколітичною активністю. Можливості існування нейронів в умовах анаеробного гліколізу вкрай обмежені, тому вони важко реагують на ішемію. Найбільш вразливі при гіпоксемії грушоподібні клітини мозочку та центральні шари кори. В умовах гіпоксемії у плода ступінь метаболічних порушень виражений більше, ніж у дорослого. Плід частіше використовує анаеробний гліколіз, адже відносна киснева недостатність є умовою його існування, зумовлена особливостями внутрішньоутробного кровообігу, на 70% нижчим парціальним тиском кисню у крові плода порівняно з матір'ю і на 30% меншою сатурацією [6, 7].

На сьогодні очевидно, що одного, універсального, метода, використання якого давало б гарантію сприятливого перинатального результату, не існує. Базовими способами оцінювання стану плода є кардіотокографія (КТГ), електрокардіографія (ЕКГ) плода, проба крові із передлеглої головки.

Основною методикою і «золотим стандартом» контролю за функціональним станом плода в останні десятиріччя стало дослідження серцевої діяльності шляхом КТГ [8, 1]. Теоретичні основи пов'язаних реакцій серцево-судинної і нервової систем плода при його ворушніні і в умовах маткових скорочень, фундаментальні уявлення щодо клінічної значущості параметрів серцевої діяльності плода під час вагітності і пологів сформульовані у класичних роботах Н.Л. Гармашевої (1959), R. Caldeyro-Barcia (1966), K. Hainmacher (1967), R. Hon (1968), H. Krebs (1979).

Широке впровадження КТГ сприяло значному зниженню перинатальної смертності та неонатальної захворюваності. Проте неможливо приховати й того, що при чутливості даного методу близько 100% специфічність не перевищує 50–75%. Це зумовлює високу частоту хибнопозитивних результатів і, як наслідок, не виправдане зростання частоти оперативних розроджень «в інтересах плода». Вважається, що низький рівень специфічності залежить від суб'єктивізму візуального оцінювання КТГ, досвіду і ступеня підготовки лікаря, ігнорування факторів, які діють під час запису і впливають на характеристики [16]. Аномальні кардіотокограми асоціюються з гіпоксією і розвитком ацидемії у плода [14, 16].

Незважаючи на те що більшість реакцій ЧСС плода є типовими і підлягають систематизації, результати цього методу дослідження дають тільки *непряме* уявлення щодо газообміну плода. Вивчення зв'язків між специфічними зразками (патернами) серцевого ритму і зростанням ризику фетальної ацидемії продовжується [16].

Для зниження частоти хибнопозитивних результатів КТГ-моніторингу, а отже, для прийняття адекватних клінічних рішень, визначальну роль має інтерпретація даних з урахуванням переліку факторів: гестаційний вік, наявність плацентарної дисфункції, вроджених аномалій, фетальної анемії, аритмії. Складність полягає також у тому, щоб адекватно інтерпретувати не тільки явно аномальні криві, а й такі, які відрізняються від очевидно нормальних, а саме – входять до так званої сірої зони [24].

Необхідною умовою забезпечення оптимальних результатів КТГ-моніторингу є такі базові правила:

- контроль пульсу і температури тіла матері,
- урахування вірогідних ефектів від лікарських засобів,
- дослідження у положенні пацієнтки бік/напівбік,
- реєстрація у період активного стану плода, який характеризується рухливою активністю, акцелераціями і високою варіабельністю.

Особливе значення має розуміння того, що у плода з 28 тиж гестаційного віку формуються циклічні фази поведінки: активна і спокійна. Епізоди спокійного стану можуть спостерігатися протягом 50 хв, тому при виявленні низької варіабельності (так звана згладжена крива КТГ) не слід поспішати з висновками – потрібно або продовжити запис до зміни спокійного стану активним, або скористатися функціональними пробами.

У ролі подразників для ініціації реакції серцебиття або інших змін системи кровообігу плода використовують звукові стимули, пальпацію головки плода, а при доношеній вагітності – ініційовані маткові скорочення (так званий стресовий тест). Продемонстровано зв'язок між наявністю «відповіді» плода під час виконання функціональних проб (у формі почастішання ритму, збільшення варіабельності, підвищення резистентності церебральної гемодинаміки) і сприятливим перинатальним результатом.

Власний досвід використання функціональних проб – з акустичною стимуляцією та затримкою дихання – дозволив скласти уявлення щодо прогностичної цінності стосовно ранньої неонатальної адаптації і неврологічного статусу немовляти. Методики ґрунтуються на аналізі змін фетальної церебральної гемодинаміки шляхом визначення реактивності середньомозкової артерії плода. Акустична стимуляція за певних умов є фактором прямої дії на плід, дозволяючи оцінити безпосередньо сенсорну відповідь на звуковий стимул, пропонуваній безпосередньо плоду (методика М. Sovilji, А. Ljubich, 2004). Тест з апное (методика В.І. Орлова, 2003) дозволяє оцінити резерви адаптації плода до гіпоксії за реакцією фетальних мозкових судин на певний період затримки дихання вагітною. Інтегральне оцінювання адаптаційних реакцій плода сприяє оптимальному вибору терміну і методу розродження на підставі прогнозу його стійкості в умовах навантаження, а також дозволяє визначити групу ризику щодо порушення слуху [2, 3].

Для аналізу кардіотокограм використовують візуальний і комп'ютерний підходи. Тривалий час у клінічну практику пропонувалося залучати різні системи бального оцінювання (Фішера, Вінтзеліуса, Кребса), які хоча і були кроком уперед, проте не забезпечили суттєвого прогресу. Важливим етапом розвитку КТГ став автоматичний аналіз кардіотокограм і створення комп'ютерної бази даних професорами Оксфордського університету G.S. Dawes і C.W.G. Redman, починаючи з 1977 р. [10, 23]. З таким підходом цілком закономірним і очікуваним є подолання певного переліку недоліків візуального оцінювання і похибок від неоднакової кваліфікації дослідників, суб'єктивізму, залежності від досвіду та інтуїції.

Комп'ютерна оцінка ЧСС плода базується на тому, що важливі характеристики її проградуировані чисельно, що уніфікує результат. Особливе значення це має для інтерпретації зразків (патернів) ЧСС «сірої зони», тобто варіантів, які чітко не відповідають нормі і патології. Сутністі системи Dawes–Redman є своєрідним вимірювання інформації, що дозволяє стандартизовано відповісти, чи нормальним є функціональний стан плода, на підставі сукупності так званих критеріїв Dawes–Redman. Чималою перевагою цієї системи є мінімізація тривалості запису до 10 хв.

Найбільш рання система Dawes–Redman, розроблена для аналізу антенатальних кардіотокограм, базувалася на даних 8000

типових кривих, пов'язаних з ретельними даними про клінічні результати (Sonicaid System 8000). Останнім часом базовий комплект збільшено до 100 000 (система FetalCare), що дозволяє ще точніше здійснювати експертне оцінювання кривих КТ.

І візуальний, і комп'ютерний аналіз насамперед включає визначення базальної ЧСС. Під час візуального оцінювання цей параметр встановлюють приблизно, кратним 5, під час комп'ютерного – точно, з уловлюванням і вимірюванням усіх акцелерацій і децелерацій.

Головна функція оксфордської системи – це виявлення і кількісне оцінювання епізодів низької і високої варіабельності. Вимірювання тривалої (довготривалої) варіабельності (LTV – Long Term Variability) – макрофлуктуацій ЧСС відносно базальної лінії від хвилини до хвилини – дає змогу визначити реактивність кривої КТГ і варіабельність.

Найбільш важливий параметр стану плода у цій системі – короткочасова варіабельність (STV – Short Term Variability) – мікрофлуктуації, які вимірюються шляхом розподілення кожного хвилинного відрізка кривої на 16. У фізіологічних умовах значення STV зростають зі збільшенням гестаційного віку плода. З розвитком метаболічного ацидозу пов'язують низькі значення (<4 мс). Проте слід пам'ятати, що порогові значення STV (аномальні – <3 мс) мають значення за умов тривалості реєстрації до 60 хв, аби дочекатися переходу плода із фази спокою в активний стан.

Критерії Девіса–Редмана включають:

- 1) STV ≥ 3 мс;
- 2) відсутність ознак синусоїдального ритму;
- 3) не менш одного епізоду високої варіабельності;
- 4) відсутність значних (амплітудою ≥ 10 за 1 хв) і тривалих (>60 с) децелерацій;
- 5) наявність акцелерацій та/або рухів плода;
- 6) нормальну базальну ЧСС. Якщо комп'ютер сповіщає про відсутність відповідності критеріям протягом 60 хв, доцільно аналізувати патологічний характер кожного патерну.

Необхідно застеретти від механістичного ставлення до комп'ютерного аналізу КТГ, адже монітор не встановлює діагноз, а лише використовує архів для розшифрування КТГ у конкретній пацієнтки у конкретний час. Участь лікаря не може зводитися до порівняння двох стовпчиків цифр комп'ютерного аналізу. Тому у свідомості акушера мають бути збереженими принципи візуального оцінювання кардіотокограм.

Позитивним моментом системи комп'ютерного аналізу є можливість молодим фахівцям і початківцям накопичувати досвід. Перевагою комп'ютерної системи є забезпечення стандартизації на підставі кількісної оцінки параметрів кардіотокограм. Але мотивація до виконання алгоритму дій на підставі знання феноменології аномальних патернів серцевого ритму і адекватної інтерпретації результатів можлива тільки у зацікавленого лікаря, чого не може зробити комп'ютер.

Для допомоги в інтерпретації інтранатальної КТГ і надання клінічного керівництва у розпізнаванні особливих патернів, для ідентифікації ситуацій передбачуваної гіпоксії/ацидемії, стандартизації у прийнятті клінічних рішень і необхідних дій, аби запобігти завданню шкоди плоду, у 2015 р. затверджено консенсусний гайдлайн FIGO.

Загальні принципи консенсусного керівництва FIGO з моніторингу плода під час пологів зведені у таблиці.

Підкреслюється, що суцільний КТГ-моніторинг не знижує частоти неврологічних ускладнень (гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, церебрального паралічу), адже причинами є доволі часто антенатальні і спадкові фактори, при тому, що ізольована КТГ, як зазначено вище, не дозволяє з достатньою впевненістю підтвердити стан газообміну у плода. Тому в сучасній клінічній практиці при сумнівних і патологічних кривих КТГ потрібно уточнення стану кислотно-лужного балан-

ДИСТАНЦІОННЕ ОБУЧЕННЯ

Класифікаційні критерії КТГ, інтерпретація і рекомендоване ведення^a (FIGO, 2015) [24]

Показник	Нормальна	Сумнівна	Патологічна
Базальна ЧСС	110–160 за 1 хв	Відсутність як мінімум однієї характеристики норми, проте без патологічних ознак	< 100 за 1 хв
Варіабельність	5–25 за 1 хв		Знижена варіабельність, підвищена варіабельність або синусоїдальна крива
Децелерації	Децелерації, що не повторюються ^b		Пізні або повторні ^c пролонговані децелерації протягом >30 хв, або 20 хв при зниженій варіабельності, або одна пролонгована децелерація 5 хв
Інтерпретація	У плода відсутня гіпоксія / ацидоз	Низька вірогідність гіпоксії / ацидозу	Висока вірогідність гіпоксії / ацидозу у плода
Клінічне ведення	Немає потреби в інтервенціях для покращання фетальної оксигенації	Дії з корекції оборотних причин, продовжити безперервний моніторинг або додаткові методи оцінювання фетальної оксигенації	Термінові дії з корекції оборотних причин, додаткові методи оцінювання оксигенації плода або, якщо це неможливо, прискорити розродження. В екстрених ситуаціях терміново завершити пологи

Примітки: ^a – наявність акцелерацій свідчить, що плід не має гіпоксії / ацидозу, проте їхня відсутність під час пологів має невизначене значення;

^b – децелерації повторюються під час природних пологів, якщо не асоціюються більш ніж з 50% маткових скорочень.

су плода для прийняття адекватного рішення щодо тактики розродження [19, 20].

Необхідно акцентувати увагу на відповідальності лікаря, який оцінює КТГ: визначення характеру КТГ, проведені дії і подальша тактика мають реєструватися лікарем в історії пологів безпосередньо після їхнього виконання із зазначенням точного часу.

Одним із варіантів моніторингу серцевої діяльності плода є пряма електрокардіографія (ЕКГ) за допомогою скальп-електроду [5]. У 90-і рр. XX століття розроблено систему автоматичного розшифрування даних ЕКГ з аналізом сегмента ST (система STAN). STAN є додатковою до КТГ методикою оцінювання стану плода під час пологів і без КТГ не використовується. Сутністю системи STAN є виявлення депресії або елевачії сегмента ST або його двофазового характеру, що асоціюється зі зривом компенсаторних можливостей внаслідок активації процесів анаеробного гліколізу, але також може свідчити про інфекційний процес або вроджену ваду серця.

Отже, основним завданням застосування STAN є запобігання асфіксії плода і новонародженого на підставі непрямих даних. Зважаючи на інвазивний характер даного методу, його використання має обмежуватися вагітними високого ризику. Серед рекомендованих показань – підозра на затримку росту плода, переносна вагітність, маловоддя, меконіальне забруднення вод, родостимуляція окситоцином, сумнівна КТГ.

До сьогодні не існує єдиної думки, чи має STAN переваги перед забором крові із передлеглої головки для визначення рН.

Серед методів інвазивної діагностики стану плода під час пологів у закордонних закладах Європи, Америки, Австралії, Азії доволі широко використовується взяття крові для визначення рН і рівня лактату. Метод взяття проб крові із передлеглої головки плода розроблено ще у 1962 р. E. Saling і призначено автором для визначення рН плода [22]. Межею преацидозу автор визначив рН $\leq 7,25-7,2$, ацидозу – $\leq 7,2$, підкреслюючи, що цей підхід має 100% специфічність, а отже, є найбільш надійним діагностичним інструментом щодо розвитку гіпоксії.

На сьогодні очевидно, що ізольоване визначення рН – це тільки елемент сценарію кислотно-лужного дисбалансу і гіпоксії, і для її адекватного оцінювання необхідно також визначити напруження вуглекислого газу (рСО₂) і показника надлишку кислот або лужного дефіциту (BE) [25]. Обмежує широке використання даної технології доволі великий необхідний обсяг крові (30–50 мкл), небажаний контакт крові з повітрям і навколплідними водами, а також діагностична цінність лише миттєвого результату, без довгострокового прогнозу.

Ураховуючи зазначені недоліки рН-метрії, як більш інформативний використовується метод оцінювання рівня лактату, який прямо корелює з тяжкістю гіпоксії, потребує мізерної кількості крові, не втрачає чутливості при контакті з повітрям, при цьому більш швидкий у виконанні [25, 26]. Вважається, що визначення рівня лактату більш інформативно, ніж ізольоване вимірювання рН, дозволяє уникнути зайвих оперативних утручань, тому має стати частиною інтранатального моніторингу стану плода [11, 12, 17]. Однак існує також альтернативна позиція, згідно з якою показники крові із передлеглої головки не відображають реального стану центральної гемодинаміки і не дозволяють визначити маркери гіпоксії. Аргументом на користь цього є:

1) сумнівна репрезентативність показників капілярного кровотоку у шкірі склепіння щодо відображення центральної циркуляції, адже кровопостачання шкіри передлеглої головки забезпечується позачерепними судинами, які розташовані нижче склепіння черепа, і під час пологів у головному передлежанні піддаються здавленню під час переймів;

2) саморегуляція перерозподілення оксигенованої крові з периферії до центральних органів, що спричинює периферійну ішемію.

Інколи, здебільшого в наукових дослідженнях, для оцінювання стану плода під час пологів використовують метод пульсоксиметрії, який спочатку отримав поширення у практиці анестезіологів-реаніматологів [13]. Дослідження дозволяє безперервно визначати рівень сатурації (SpO₂) у крові плода. Метод не отримав подальшого поширення через численні технічні обмеження, недоліки, незручності, а також через відсутність переваг перед КТГ і рН-метрією.

ВИСНОВКИ

Отже, для профілактики розвитку перинатальної патології і смертності оптимальною умовою слід вважати діагностику неблагополуччя плода під час пологів на стадії гіпоксемії, що на сучасному рівні медико-технічного забезпечення можливо. Комплексне використання декількох методів дослідження функціонального стану плода дає більш детальну і точну інформацію щодо газообміну, сприяє обранню адекватної тактики розродження з позицій своєчасності і безпеки.

Наявність доказових практик діагностики стану плода потребує коректного використання методів фетального моніторингу на основі відпрацювання навичок, оцінювання помилок, удосконалення знань з питань патофізіології кисневого забезпечення плода, проведення регулярних тренінгів медичного персоналу. Усе це є необхідною умовою і запорукою позитивних результатів у перинатальній охороні плода.

Сведения об авторах

Назаренко Лариса Григорьевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58. E-mail: ignazarenko@gmail.com

Нестерцова Наталья Сергеевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58. E-mail: n.nestertsova@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Горбулина О.А. Прогнозирование неблагоприятных исходов при различных вариантах преиндукции и индукции родов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – Ростов на Дону, 2010. – 27 с.
- Гук Л.А. Особенности кровотока в средней мозговой артерии плода в функциональном тесте с акустической стимуляцией / Л.А. Гук, И.А. Семеринская, Л.Г. Назаренко // Здоровье женщины. – 2020. – № 3. – С. 23–26.
- Назаренко Л.Г. Значение функциональных проб с акустической стимуляцией и задержкой дыхания для оценки адаптационных ресурсов плода в родах и неонатальном периоде / Л.Г. Назаренко, Л.А. Гук, И.А. Семеринская // Шляхи розвитку науки в сучасних кризових умовах: тези доп. I міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, 28–29 травня 2020 р. – Дніпро, 2020. – Т. 2. – С. 110–113.
- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия V. 2.0 / В.Е. Радзинский. – М.; Изд-во журнала Status Praesens, 2017. – 872 с.
- Чуканова А.Н. Электрокардиография плода как оптимальный способ оценки его состояния / А.Н. Чуканова, Н.В. Башмакова, П.Б. Цыбьян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – № 1. – С. 77–81.
- Шабалов Н.П. Асфиксия новорожденных. – М.: Медпрессинформ, 2003. – 368 с.
- Шевченко Ю.Л. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. – СПб: Изд-во ЭЛБИ, 2000. – 384 с.
- Alfrievic Z. Continuous cardiotocography (CTG) as form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour / Z Alfrievic, D Devane, G Gyte [et. al] // Cochr Database Syst Rev. – 2017.
- Al Wattar BH. Evaluating the value of intrapartum fetal scalp blood sampling to predict adverse neonatal outcomes: a UK multicentre observational study / Al Wattar BH [et. al] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2019. – 240. – P. 62–67.
- Antenatal Cardiotocography (CTG) and Dawes Redman Analysis Clinical Guideline V2.1 / Royal Cornwall Hospitals. – December 2019. – 17 p.
- Bowler T. Comparing fetal scalp lactate and umbilical cord arterial blood gas values / T Bowler, M Beckmann // Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol. – 2014. – 54 (1). – P. 79–83.
- East CE. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace / CE. East, LR. Leader, P. Sheehan [et. al] // Cochrane Database SystRev. – 2015. – 5: CD006174.
- East CE. Protocol for a randomised controlled trial of fetal scalp blood lactate measurement to reduce caesarean sections during labour: the Flamingo trial [ACTRN12611000172909] / CE East, SC Kane, M-A Davey [et. al] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2015. – Vol. 15 (285).
- East CE. The effect of intrapartum fetal pulse oximetry, in the presence of a nonreassuring fetal heart rate pattern, on operative delivery rates: A multicenter, randomized, controlled trial (the FOREMOST trial) / CE East [et. al] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – 194(3): 606. e601-16.
- Electronic Fetal Heart Rate Monitoring. The 5-Tier System 3rd Edition JT Parer, TL King, T Ikeda / Jones & Bartlett Learning. – 2017. – 242 p.
- Freeman RK. Fetal heart rate monitoring / RK Freeman, TJ Garite, MP Nageotte, LA Miller [et. al] // 4th Edition N.Y. – 2012. – 288 p.
- Intrapartum Care: Care of healthy women and their babies during childbirth. In: National Institute for Health and Care Excellence: Guidance. London: RCOG Press; 2014.
- Kylie E. A Study of Various Factors Influencing Fetal Scalp Lactate and Their Correlation With Composite Fetal and Neonatal Outcomes / E Kilie, A Kothari, JM Dulhunty // Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics. – 2015. – V. 4 (2). – P. 212–216.
- Manning F.A. Biophysical profile test for antepartum fetal assessment / F Manning [et. al] // UpToDate. – 2019. URL: <https://www.uptodate.com/contents/biophysical-profile-test-for-antepartum-fetal-assessment>
- Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrapartum fetal surveillance: clinical guidelines. 3rd ed. Melbourne: RANZCOG; 2014.
- Saling E. Biochemical supervision of the foetus during labour / E Saling, D Schneider // J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. – 1967. – 74(6). – P. 799–811.
- Stal I. Fetal scalp blood sampling during second stage of labor – analyzing lactate or pH? A secondary analysis of a randomized controlled trial / I Stal, U-B Wennerholm, L Nordstrom [et. al] // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. Published online: 31 Mar 2020. – doi.org/10.1080/14767058.2020.1743656
- The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. Obstet Gynecol. – 2009. – 114 (1). – P. 192–202.
- Visser GH. FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel Ayres. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Adjunctive technologies / GH Visser, Ayres-de-Campos D // Int. J. Gynecol Obstet. – 2015. – 131 (1). – P. 25–29.
- Wiberg N. Base deficit estimation in umbilical cord blood is influenced by gestational age, choice of fetal fluid compartment, and algorithm for calculation / N Wiberg, K Kallen, P Olofsson // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – 195 (6). – P. 1651–1656.
- Wiberg-Itzel E. Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of intrapartum fetal distress: randomised controlled multicentre trial / E Wiberg-Itzel, C Lipponer, M Norman [et. al] // BMJ. – 2008. – 336 (7656). – P. 1284–1287.

Статья поступила в редакцию 07.07.2020

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ

(одна або декілька правильних відповідей)

1. Дистрес – це:

- Комплекс патологічних змін в організмі плода при недостатній оксигенації, що проявляється прогресуванням метаболічних порушень – від гіпоксемії до асфіксії з метаболічним ацидозом
- Комплекс патологічних змін в організмі плода при недостатній оксигенації, що проявляється порушеннями у системі гомеостазу
- Комплекс патологічних змін в організмі плода при патологічних змінах кровообігу у фетоплацентарному контурі, що проявляється прогресуванням метаболічних порушень.

2. Гіпоксемія – це:

- Стан, який характеризується зниженням кисневої ємності артеріальної крові плода, але без суттєвих змін його органів і систем
- Стан, який характеризується зниженням кисневої ємності венозної крові плода, але без суттєвих змін його органів і систем
- Стан, який характеризується зниженням кисневої ємності артеріальної крові плода із патологічними змінами його органів і систем.

3. Гіпоксія – це:

- Внутрішньоклітинний дефіцит кисню, який «вмикає» анаеробний гліколіз
- Внутрішньоклітинний дефіцит кисню, який «вмикає» анаеробний глікогеноліз
- Внутрішньоклітинний дефіцит кисню, який «вмикає» анаеробний гліколіз.

4. Асфіксія – це:

- Повний перехід на анаеробний шлях метаболізму, зокрема, у найважливіших органах життєзабезпечення – головному мозку і серці
- Повний перехід на анаеробний шлях метаболізму в усіх тканинах і органах
- Частковий перехід на анаеробний шлях метаболізму у найважливіших органах життєзабезпечення – головному мозку і серці.

5. Найбільш чутливими до гіпоксії є:

- Нирки та залози внутрішньої секреції
- Нервова тканина та міокард
- Кишечник та шлунок.

6. «Золотим стандартом» контролю за функціональним станом плода є:

- Проба крові із передлеглої головки
- Електрокардіографія плода
- Кардіотокографія.

7. Назвіть підходи до аналізу кардіотокограм:

- Математичний аналіз
- Візуальне і комп'ютерне оцінювання
- Статистичний аналіз.

8. Короткочасова варіабельність (STV) – це:

- Мікрофлуктуації, які вимірюються шляхом розподілення кожного хвилинного відрізка кривої на 8
- Мікрофлуктуації, які вимірюються шляхом розподілення кожного хвилинного відрізка кривої на 16
- Мікрофлуктуації, які вимірюються шляхом розподілення кожного десятихвилинного відрізка кривої на 16.

9. Пороговим значенням STV є:

- 3 мс та менше
- 4 мс та менше
- 2,5 мс та менше.

10. Тривала децелерація, згідно з критеріями Девіса–Редмана, – це децелерація тривалістю:

- 30 с та більше
- 60 с та більше
- 20 с та більше.

11. Згідно із затвердженням у 2015 році консенсусним гайдлайном FIGO, патологічна ЧСС становить:

- Менше 120 за 1 хв
- Менше 110 за 1 хв
- Менше 100 за 1 хв.

12. Згідно із затвердженням у 2015 році консенсусним гайдлайном FIGO, нормальна варіабельність становить:

- 5–25 за 1 хв
- 5–20 за 1 хв
- 10–30 за 1 хв.

13. Згідно із затвердженням у 2015 році консенсусним гайдлайном FIGO, відсутність акцелерацій під час пологів має таке значення:

- Патологічний патерн
- Невизначене значення
- Сумнівний патерн.

14. Згідно із затвердженням у 2015 році консенсусним гайдлайном FIGO, патологічна КТГ інтерпретується як:

- Висока вірогідність гіпоксії/ацидозу у плода
- Висока вірогідність гіпоксемії у плода
- Помірна вірогідність гіпоксії/ацидозу у плода.

15. Стану ацидозу відповідає рН крові плода, який дорівнює:

- 7,2 та більше
- 7,2 та менше
- 7,5 та менше.

Чи завжди слід використовувати антибактеріальні засоби після уродинамічних досліджень у пацієнток з групи високого ризику?

Наукова стаття

Павел Мьотла¹, Сара Ваврисяк¹, Курт Набер², Ева Маркут-Мьотла³, Павел Скорупські¹, Катажина Скорупська¹, Томаш Рехбергер¹

¹ Друга кафедра гінекології, Люблінський медичний університет, Люблін, Польща

² Кафедра урології, Мюнхенський технічний університет, Мюнхен, Німеччина

³ Кафедра дитячої пульмонології та ревматології, Люблінський медичний університет, Люблін, Польща

Кореспонденцію направляти Павелу Мьотла за адресою: pmiotla@wp.pl

Отримано: 5 вересня 2018 року; прийнято 22 жовтня 2018 року; опубліковано 5 листопада 2018 року

Запрошений редактор: Драгана Живкович

Авторські права © 2018 Павел Мьотла та співавт. Це стаття з відкритим доступом, що поширюється за ліцензією Creative Commons Attribution, яка дозволяє необмежено використовувати, розповсюджувати та відтворювати її на будь-якому носії за умови правильного цитування оригінальної роботи.

Мета дослідження: оцінити ефективність фітотерапевтичного препарату (Канефрон® Н) у запобіганні інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) у жінок з групи високого ризику, які брали участь в уродинамічних дослідженнях (УДД).

Матеріали та методи. Протокол дослідження був затверджений місцевим комітетом з етики медичного закладу. Дорослі жінки, що мають хоча б один фактор ризику розвитку ІСШ (вік старше 70 років, збільшений залишковий об'єм сечі після сечовипускання >100 мл, рецидивуючі ІСШ, опущення тазових органів (РОР) ≥II за шкалою РОР-Q та нейрогенний сечовий міхур), після УДД отримували або одноразову пероральну дозу фосфоміцину трометамолу (ФТ) (3 г), або фітопрепарат, що містить траву золототисячника, корінь любистку та листя розмарину (5 мл приймають перорально три рази на добу протягом одного тижня). У пацієнток, що були включені в дослідження, до початку УДД не фіксували піурії за результатами проби сечі (нітрити та/або крові та/або лейкоцитарної естерази) та відзначали негативний результат бактеріального посіву сечі (КУО < 10³/мл). Зразки сечі також перевіряли через 7 днів після УДД.

Результати. Дослідження завершили сімдесят дві учасниці з високим ризиком розвитку ІСШ. Через сім днів після проведення уродинамічних досліджень симптоми ІСШ, піурії (нітрит та/або кров та/або лейкоцитарна естераза), а також бактеріурія з *E. coli* спостерігалися у двох пацієнток (в однієї (2,8%) в групі застосування ФТ та однієї (2,7%) у групі застосування фітопрепарату відповідно). Між обома групами лікування не виявлено статистичних відмінностей щодо захворюваності на ІСШ. Додаткові побічні реакції в обох групах не спостерігалися. Основним недоліком профілактики фітопрепаратами порівняно з ФТ була необхідність продовження терапії протягом 7 днів.

Заключення. Профілактика ІСШ за допомогою фітопрепаратів (Канефрон® Н) може вважатися хорошою альтернативою профілактиці антибактеріальними засобами після проведення УДД у пацієнток з групи високого ризику.

Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів, уродинамічні дослідження, антибактеріальні засоби, фітопрепарати.

Should We Always Use Antibiotics after Urodynamic Studies in High-Risk Patients?

Pawel Miotla, Sara Wawrysiuk, Kurt Naber, Ewa Markut-Miotla, Pawel Skorupski, Katarzyna Skorupska, Tomasz Rechberger

Aim. The aim of this observational study was to evaluate the effectiveness of a phytotherapeutic drug (Canephron N) in preventing urinary tract infection (UTI) in high-risk women undergoing urodynamic studies (UDS).

Methods. The study protocol was approved by the local institutional ethical committee. Adult women with at least one risk factor for acquiring UTI (defined as: age over 70, elevated postvoid residual urine > 100 ml, recurrent UTI, pelvic organ prolapse (POP) ≥ II in POP-Q scale, and neurogenic bladder) had received after UDS either a single oral dose of fosfomycin trometamol (FT) (3 grams) or a phytodrug containing centaury herb, lovage root, and rosemary leaves (5 ml taken orally three times daily for one week). All patients included in the study had no pyuria according to urine dipstick (nitrite and/or blood and/or leukocyte esterase) and negative urine culture (CFU < 10³/ml) before UDS. Urine samples were also tested 7 days after UDS.

Results. Seventy-two high-risk participants completed the study. Seven days after urodynamic studies UTI symptoms, pyuria (nitrite and/or blood and/or leukocyte esterase) and bacteriuria with *E. coli* occurred in two patients (one (2.8%) in the FT and one (2.7%) in the phytodrug group, respectively). No statistical differences in UTI incidence were found between both treatment groups. We did not observe any additional adverse events in both groups. The major disadvantage of prophylaxis with the phytodrug as compared to FT was the necessity of continuing therapy for 7 days.

Conclusion. Prophylaxis of UTI with a phytodrug (Canephron N) may be considered a good alternative to antibiotic prophylaxis use after UDS in high-risk female patients.

Key words: urinary tract infections, urodynamic studies, antibacterial agents, phytopreparations.

Всегда ли следует использовать антибактериальные средства после уродинамических исследований у пациенток из группы высокого риска?

Павел Мётла, Сара Ваврисюк, Курт Набер, Ева Маркута-Мётла, Павел Скорупски, Катажина Скорупска, Томаш Рехбергер

Цель исследования: оценить эффективность фитотерапевтического препарата (Канефрон® Н) в предотвращении инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у женщин из группы высокого риска, принимавших участие в уродинамических исследованиях (УДИ).

Материалы и методы. Протокол исследования был утвержден местным комитетом по этике медицинского учреждения. Взрослые женщины с хотя бы одним фактором риска развития ИМП (возраст старше 70 лет, увеличен остаточный объем мочи после мочеиспускания >100 мл, рецидивирующие ИМП, опущение тазовых органов (РОР) ≥II по шкале POP-Q и нейрогенный мочевой пузырь), после УДИ получали или однократную пероральную дозу фосфомидина трометамола (ФТ) (3 г), или фитопрепарат, содержащий траву золототысячника, корень любистка и листья розмарина (5 мл принимают перорально три раза в сутки в течение одной недели). У пациенток, которые были включены в исследование, до начала УДИ не фиксировали пиурию по результатам пробы мочи (нитрита и/или крови и/или лейкоцитарной эстеразы) и отмечали отрицательный результат бактериального посева мочи (КОЕ <10³/мл). Образцы мочи также проверяли через 7 дней после УДИ.

Результаты. Исследование завершили семьдесят две участницы с высоким риском развития ИМП. Через семь дней после проведения уродинамических исследований симптомы ИМП, пиурии (нитрит и/или кровь и/или лейкоцитарная эстераза), а также бактериурия с *E. coli* наблюдали у двух пациенток (у одной (2,8%) в группе применения ФТ и одной (2,7%) в группе применения фитопрепарата соответственно). Между обеими группами лечения не выявлено статистических различий по заболеваемости ИМП. Дополнительных побочных реакций в обеих группах не наблюдалось. Основным недостатком профилактики фитопрепаратами по сравнению с ФТ была необходимость продолжения терапии в течение 7 дней.

Заключение. Профилактика ИМП с помощью фитопрепаратов (Канефрон® Н) может считаться хорошей альтернативой профилактике антибактериальными средствами после проведения УДИ у пациенток из группы высокого риска.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, уродинамические исследования, антибактериальные средства, фитопрепараты.

Уродинамічні дослідження (УДД) найчастіше застосовують для оцінювання функції нижніх сечовивідних шляхів у пацієнтів із непрохідністю сечового міхура, нетриманням сечі та нейрогенною дисфункцією сечового міхура [1]. Уродинамічні дослідження складаються з серії тестів, які можуть бути корисними для правильного визначення порушень у нижніх сечовивідних шляхах. Вже було опубліковано, що УДД у багатьох випадках суттєво змінювало клінічне враження лікаря стосовно діагнозу пацієнта, пов'язаного зі стресовим нетриманням сечі та невідкладним нетриманням сечі [2]. УДД також може допомогти в кращому розумінні дисфункцій у пацієнтів із неврологічними розладами, а також у розумінні змін функції нижніх сечовивідних шляхів у пацієнтів з онкологічними захворюваннями гінекологічних органів малого таза до та після радикального лікування [3, 4]. УДД – це інвазивна процедура, яка передбачає катетеризацію; тому після проведення УДД можуть спостерігатися інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) або бактеріурія, причому частота бактеріурії становить від 1,5% до 30% [5].

Основне значення профілактики полягає в зниженні ризику серйозних ускладнень інфекції у пацієнтів після інвазивних процедур, спричинених наявністю бактеріурії. Досі немає єдиної думки щодо того, чи потрібна антибактеріальна профілактика пацієнтам, які пройшли УДД. У рандомізованому дослідженні, проведеному за участю 270 пацієнтів, опублікованому Е. Ніракауа та співавт., антибактеріальна профілактика перед проведенням УДД не знижувала рівень захворюваності на ІСШ у жінок [5]. Раніше G. Sundiff та співавт. у своїх дослідженнях дійшли аналогічного висновку. Не було статистично значущої різниці в бактеріурії між пацієнтами, які отримували дві дози нітрофурантоїну по 100 мг, та пацієнтами, які отримували плацебо після комбінованої уродинамічної процедури та цистоуретроскопії [6]. З іншого боку, Р. Latthe та співавт. на підставі результатів рандомізованих контрольованих досліджень помітили зменшення ризику розвитку вираженої бактеріурії на 40% при застосуванні профілактичних антибактеріальних засобів, різних за дозою, типом та тривалістю застосування після УДД [7]. Тому видається розумним зменшити кількість випадків бактеріурії за допомогою профілактики антибактеріальними засобами, оскільки її частота корелює з частотою інфекційних ускладнень після інвазивних процедур [8].

Через зростаючу резистентність до антибіотиків та слабке підтвердження рутинного використання антибактеріальних засобів для профілактики після УДД S.-W. Tsai та співавт. до-

сліджували 261 пацієнта і рекомендували призначати профілактичні антибактеріальні засоби лише пацієнтам з групи високого ризику [9]. Крім того, М. Nadeem та співавт. також пропонували вводити антибіотики лише пацієнтам з групи високого ризику [10]. На жаль, досі незрозуміло, до яких пацієнтів слід ставитись як до пацієнтів з групи високого ризику, коли йдеться про УДД. Однак при урогенітальних операціях враховуються деякі потенційні фактори ризику, в тому числі жіноча стать, літній вік, цукровий діабет, велика кількість пологів (>3), виражене опущення органів, гіпотиреоз та індекс маси тіла >30 кг/м² [1, 9, 11]. Хоча А. Sameon та співавт. не рекомендували рутинне застосування антибактеріальної профілактики хворим на цукровий діабет, вони визначили фактори ризику розвитку ІСШ після УДД. Це нейрогенна дисфункція нижніх сечовивідних шляхів, збільшений залишковий об'єм сечі після сечовипускання (PVR), безсимптомна бактеріурія, імуносупресія, вік >70 років та пацієнти з балонним катетером [12]. Насправді, використання профілактичних антибактеріальних засобів досі є суперечливим через їхні численні несприятливі ефекти та через підвищення резистентності бактеріальних уропатогенів. Отже, важливо знайти баланс між симптомами та ризиком, пов'язаним з ІСШ, та витратами, несприятливими наслідками та зростаючою резистентністю до антибіотиків [13].

Канефрон® Н («Біонорика», Німеччина) – це фітотерапевтичний препарат із сечогінними, спазмолітичними, протизапальними, антибактеріальними та нефропротекторними властивостями. Основними інгредієнтами препарату Канефрон® Н є трава золототисячника, корінь любистку та листя розмарину. Рекомендується для застосування дорослим і дітям з 12 років. Більше того, його можна застосовувати також під час вагітності [14]. Через безпеку та позитивний вплив препарату Канефрон® Н на запальні процеси в сечовивідних шляхах було ухвалено рішення оцінити цей фитопрепарат як потенційну альтернативу застосуванню антибактеріальних засобів після УДД у пацієнтів з групи високого ризику.

Мета дослідження: оцінити ефективність препарату Канефрон® Н порівняно з рутинною профілактикою фосфоміцину трометамолом (ФТ) («Замбон», Італія) для профілактики ІСШ у пацієнок, яким проводили уродинамічні дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Протокол цього наглядового дослідження був затверджений місцевим комітетом з етики медичного закладу. Уродинамічне дослідження, в тому числі цистометрію з катетеризацією

сечового міхура, проводили у жінок зі змішаним нетриманням сечі, нейрогенним сечовим міхуром або нечітко вираженими симптомами нижніх сечовивідних шляхів (НСШ). Усім учасницям повідомили про можливі небажані явища внаслідок застосування ФТ та фітопрепарату, а потім вони надали письмову інформовану згоду. У дослідженні жінки, що мають принаймні один фактор ризику розвитку ІСШ (вік старше 70 років, збільшений залишковий об'єм сечі після сечовипускання (PVR) >100 мл, рецидивуючі ІСШ, опущення тазових органів (POP) ≥II за шкалою POP-Q та нейрогенний сечовий міхур) після УДД отримували або одноразову пероральну дозу фосфоміцину трометамолу (ФТ) (3 г), або фітопрепарат, що містить траву золототисячника, корінь любистку та листя розмарину (5 мл приймають перорально три рази на добу протягом одного тижня). Для розподілу пацієнок у терапевтичні групи у співвідношенні 1:1 використовували просту рандомізацію з псевдовипадкових чисел, згенерованих комп'ютером.

У пацієнок, що були включені у дослідження, до початку УДД не фіксували піурії за результатами проби сечі (нітриту та/або крові та/або лейкоцитарної естерази) та відзначали негативний результат бактеріального посіву сечі (КУО < 10³/мл). Усім учасницям під час УДД проводили стандартну асептичну процедуру катетеризації. Зразки сечі, зібрані із середньої порції, також перевіряли за допомогою тест-смужки через 7 днів після УДД. Усім пацієнткам також надали інструкції негайно звернутися до лікарні у разі будь-яких симптомів ІСШ, якщо вони виникли перед запланованим візитом.

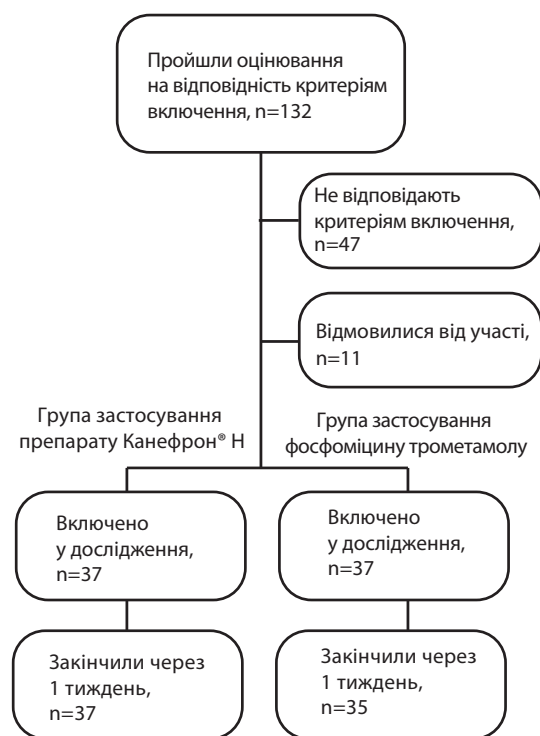
Первинною кінцевою точкою було наявність симптомів ІСШ та/або позитивної проби на піурію (нітрит та/або кров та/або лейкоцитарна естераза) та/або бактеріурія (КУО > 10³/мл) під час візиту подальшого спостереження. Вторинна кінцева точка включала оцінювання можливих небажаних явищ протягом періоду подальшого спостереження.

Статистичний аналіз проводили за допомогою ПЗ Statistica StatSoft, версії 10, використовуючи непарний або парний t-критерій та критерій хі-квадрат за потреби. Значення p < 0,05 вважали статистично значущим протягом усього дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ

Наскільки нам відомо, наше дослідження є першим, в якому порівнюється ефективність фітопрепарату (Канефрон® Н) з ефективністю фосфоміцину трометамолу (3 г) для профілактики бактеріурії або симптомів ІСШ після УДД. Вихідні демографічні характеристики були однаковими в обох групах (таблиця).

Сімдесят дві жінки завершили лікування та здійснили візит подальшого спостереження, проведений через 1 тиждень після УДД (малюнок). У дослідження були включені одинадцять пацієнок із добре контрольованим цукровим діабетом 2-го типу (5 – до групи застосування ФТ, 6 – до групи застосування фітопрепарату). Статистичних відмінностей щодо захворюваності на цукровий діабет між обома групами лікування не виявлено. Сім пацієнок (3 у групі застосування ФТ та 4 у групі застосування фітопрепарату) під час дослідження продовжували місцеву або системну гормональну терапію, пов'язану з менопаузою (МГТ). Між обома групами



Блок-схема розподілення учасників дослідження

статистично значущої різниці у застосуванні МГТ не було.

У нашому дослідженні через сім днів після проведення уродинамічного дослідження симптоми ІСШ та піурія (нітрит та/або кров та/або лейкоцитарна естераза) за даними проби сечі були зафіксовані у двох пацієнок: однієї (2,8%) – у групі застосування ФТ та однієї (2,7%) – у групі застосування фітопрепарату відповідно. У пацієнтки з ІСШ у групі застосування ФТ в анамнезі спостерігали рецидивуючі ІСШ, тоді як учасниця у групі застосування фітопрепарату мала POP-Q III стадії за результатами гінекологічного огляду, а також збільшений залишковий вміст сечі (180 мл). Обом пацієнткам проводили бактеріальний посів сечі, і збудником, відповідальним за розвиток ІСШ, було визначено *E.coli* (10⁶ КУО/мл). Додаткові небажані явища в обох групах не спостерігалися.

Насправді, не виявлено статистичних відмінностей щодо захворюваності на ІСШ між обома групами лікування. Проте 10 пацієнок із групи застосування фітопрепарату повідомили про необхідність продовження терапії протягом 7 днів як про головний недолік такої профілактики.

ОБГОВОРЕННЯ

Під час уродинамічного дослідження виникає необхідність встановлення катетера у сечовий міхур, що може призвести до ІСШ. Частота випадків ІСШ після уродинамічного дослідження може коливатися від 1% до 30% [16–18]. На-

Демографічні характеристики груп пацієнок

Показник	Профілактика за допомогою фосфоміцину трометамолу, n=35	Профілактика за допомогою фітопрепарату, n=37	P
Вік, років	62,7 ± 11,2	63,8 ± 10,8	NS
ІМТ, кг/м ²	30,1 ± 3,8	30,2 ± 4	NS
Кількість пологів в анамнезі	2,1 ± 1,12	2,3 ± 0,97	NS
Менопауза	28 (80%)	31 (83,7%)	NS

Примітка: безперервні змінні подаються як середнє значення ± СВ; категоричні змінні подаються як число та %.

явність ІСШ також може посилити нетримання сечі та інші симптоми НСШ [19]. Отже, слід з'ясувати, чи справді пацієнт потребує антибіотикопрофілактики ІСШ після УДД та оцінити ефективність альтернативних фармакотерапевтичних методів лікування.

У дослідженні, опублікованому М. Nobrega та співавт., було проведено багатфакторний аналіз із множинною логістичною регресією для оцінки факторів ризику, пов'язаних із бактеріурією та ІСШ після УДД. На підставі результатів, отриманих для 232 жінок, яким провели УДД, автори встановили, що індекс маси тіла (ІМТ) >30, виражене опущення органів малого таза та гіпотиреоз є причиною значного збільшення ризику бактеріурії, тоді як тільки ІМТ >30 пов'язували з більшим рівнем захворюваності на ІСШ після УДД [11].

А. Cameron та співавт. на основі огляду літератури та висновків експертів рекомендували антибактеріальну профілактику перед уродинамічним дослідженням для пацієнтів із такими захворюваннями, як відома відповідна нейрогенна дисфункція нижніх сечовивідних шляхів, підвищення PVR, безсимптомна бактеріурія, імунodefіцит та вік понад 70 років. Вони також рекомендують проводити антибіотикопрофілактику для пацієнтів із будь-яким балонним катетером або тих, хто здійснює асептичну інтермітуючу самокатетеризацію. В якості антибактеріальних препаратів першого вибору перед проведенням УДД у пацієнтів з високим ризиком розвитку ускладнень вони рекомендували введення одноразової дози триметоприму-сульфаметоксазолу, однак вибір профілактичного антибактеріального засобу також повинен включати місцеві особливості резистентності патогенів [12]. У своїх дослідженнях ми опиралися на ці дослідження та рекомендації для визначення пацієнтів з групи високого ризику. Наш вибір засобів антибіотикопрофілактики також пов'язувався зі знаннями місцевої резистентності *E. coli* до триметоприм-сульфаметоксазолу (що перевищує 22%), а отже, у нашому регіоні слід уникати застосування цього антибактеріального препарату для профілактики [20].

Епідеміологія протимікробної резистентності все ще змінюється, і тому має значення для емпіричного лікування. У дослідженні, проведеному К. Nabeg та співавт. протягом трьох років (з 2003 по 2006 р.) у 10 різних країнах, було проведено аналіз 4264 пацієнтів з приводу епідеміології та чутливості уропатогенів до антимікробних препаратів. Результати виявили, що поширеність бактерії *E. coli* становила 76,7%, ступінь чутливості *E. coli* до метициліну – 95,8%, до нітрофурантоїну – 95,2%, до ципрофлоксацину – 91,8%. Найнижчий ступінь чутливості був виявлений для ампіциліну (45,1%) [21]. В аналогічному дослідженні, проведеному Р. Miotla та співавт. також протягом трьох років (з 2013 по 2015 р.), участь взяло 4453 пацієнти. Тут найпоширенішим уропатогеном, культивованим із проб сечі, була бактерія *E. coli* з дещо меншою поширеністю – 65,5%. Ступінь резистентності штамів *E. coli* до антибактеріальних агентів, зазначених раніше, був дещо вищим. Пряме порівняння результатів дослідження ARESC та нашого дослідження демонструє насамперед підвищення резистентності *E. coli* до ципрофлоксацину (10,7% та 22,7% відповідно у групах пацієнок у передменопаузальний та постменопаузальний періоди) [22].

При лікуванні ІСШ слід завжди враховувати рівень резистентності. Наприклад, резистентність *E. coli* у межах Європи значно коливається. Отже, ципрофлоксацин рекомендується застосовувати лише для емпіричної терапії, коли рівень резистентності *E. coli* не перевищує 10–20% [22]. З цих причин (високі показники резистентності до триметоприм-сульфаметоксазолу та фторхінолонів) у нашому дослідженні як профілактичного засобу для пацієнок із високим ризиком ми обрали фосфоміцину трометамол (3 г). Крім того, вибір фітопрепарату як препарату порівняння був пов'язаний із занепокоєнням щодо антимікробної резистентності, що вва-

жається головною загрозою для здоров'я. Першу дозу вводили після втручання згідно з нашими місцевими рекомендаціями та раніше опублікованими аналізами з урахуванням антибіотикопрофілактики після УДД [23, 24].

Мультирезистентні бактеріальні інфекції пов'язані не тільки з більшими витратами на лікування, але й зі збільшенням рівня смертності та захворюваності пацієнтів. Для визначення того, чи може зменшення застосування антибактеріальних засобів відновити чутливість до них, М. Sundqvist та співавт. провели дуже цікаве дослідження, при якому зменшили застосування триметоприму на 85% через добровільне обмеження його використання у певній галузі протягом 24 місяців. Результати дослідження були дуже перспективними, але ефект був невідтворюваним. Статистично значущі зміни у резистентності *E. coli* до триметоприму були відсутні. Це дослідження довело, що після встановлення резистентності бактерій існує дуже низька можливість відновити чутливість [25]. Тим не менш, здається цілком розумним заохочувати зменшення застосування антибактеріальних засобів, навіть якщо єдиним користю буде уповільнення темпів зростання резистентності [26]. Тому, щоб з'ясувати ефект відмови від непотрібного застосування антибіотиків, ми вирішили використати в цьому дослідженні Канефрон® Н як препарат порівняння.

С. Gürbüz та співавт. оцінювали ефективність разової дози ципрофлоксацину (500 мг), прийнятої перорально за 1 годину до УДД (n=141) у порівнянні з разовою дозою ФТ (3 г), прийнятої приблизно за 12 годин до процедури (n=137) та у порівнянні з відсутністю лікування (n=133). У цьому дослідженні у 12 пацієнок протягом першого тижня після УДД розвинулася значна бактеріурія. У розрізі випадків частота виявлення становила 6 (4,3%) пацієнок у групі застосування фторхінолонів, 3 (1,6%) пацієнтки в групі застосування ФТ та 3 (2,3%) жінки з групи відсутності профілактичного лікування. *E. coli* культивували у половині випадків ІСШ. Автори дійшли висновку, що попередні урогенітальні операції та жіноча стать були пов'язані зі статистично підвищеним ризиком розвитку бактеріурії після УДД. Однак за допомогою аналізу методом множинної логістичної регресії лише попередні урогенітальні операції відповідали за наявність бактеріурії [1]. Захворюваність на ІСШ у нашому дослідженні порівняння ФТ (2,8%) та фітопрепарату (2,7%) була аналогічною до результатів, опублікованих у зазначеному вище дослідженні.

Р. Foop та співавт. здійснили огляд дев'яти рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), в яких взяло участь 973 пацієнти у віці від 18 до 82 років. Пацієнти у кожному дослідженні отримували різні види антибактеріальних препаратів або за 24 години до, або через 72 годин після УДД. Автори спостерігали (у 5 РКД) зниження частоти ІСШ у пацієнтів, які отримували профілактичні антибактеріальні препарати порівняно з групами, де лікування не проводили (20% порівняно з 28%), без статистичної значущості цього результату. Більше того, небажані явища (НЯ) були зареєстровані лише у 2 РКД; проте частота розвитку НЯ не досягала 1,5% від усіх учасників. Виходячи з цих результатів, було підраховано, що статистично 13,4 жінки потребують антибактеріальної профілактики для попередження одного випадку бактеріурії. Отже, одним із остаточних висновків цього мета-аналізу було твердження про те, що профілактичні антибактеріальні засоби можуть знизити ризик бактеріурії після УДД, хоча дані, що розглядають можливість зменшення симптоматичних ІСШ, є обмеженими [13]. Цікаво, що не всі пацієнти, які були включені до цього аналізу, відповідали обмеженим критеріям визнання групи підвищеного ризику, і тому захворюваність на ІСШ в обох групах була значно вищою порівняно з результатами нашого дослідження – на 2,8% та 2,7% у групах застосування ФТ та препарату Канефрон® Н відповідно. У профілактичному лікуванні спочатку слід роз-

глядати можливість застосування неантибактеріальних засобів, оскільки профілактика за допомогою антибіотиків є ризиковою з точки зору резистентності [27]. С. Gürbüz та співавт. теоретично припустили, що ФТ є препаратом першого вибору для профілактики у пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку ІСШ після уродинамічного дослідження [1]. Результати нашого дослідження показали, що ефективність препарату Канефрон® Н, схоже, є аналогічною до ФТ у профілактиці ІСШ після УДД.

Основними обмеженнями нашого дослідження є відносно невелика група учасників та відсутність пацієнтів-чоловіків. Сильні сторони дослідження включають дуже обмежені

критерії включення, які використовуються для розпізнавання пацієнок із високим рівнем ризику та досягнутого належного подальшого спостереження.

ВИСНОВКИ

Профілактика ІСШ за допомогою препарату Канефрон® Н може вважатися належною та безпечною альтернативою антибіотикопрофілактиці, яку застосовують після УДД у пацієнок із високим рівнем ризику. Крім того, застосування фітопрепарату може бути корисним для зменшення вживання антибактеріальних засобів, а також запобігання зростання резистентності до них.

Наявність даних

Дані, що використовуються для підтвердження результатів цього дослідження, доступні у відповідного автора і надаються за запитом.

Конфлікт інтересів

Павел Мьотла є речником компанії «Анджеліні» (Angelini) та «Біонорика» (Bionorica). У Сарі Ваврисюк немає конфлікту інтересів. Курт Набер є речником компанії «Замбон» (Zambon), «Апогефа» (Arogerpha) та «Біонорика». Ева Маркут-Мьотла не має конфлікту інтересів. Павел Скорупський не має конфлікту інтересів. Томаш Рехбергер є речником компанії «Анджеліні» та «Біонорика».

Автори не отримали жодної підтримки від зареєстрованих компаній для проведення дослідження.

Вклад авторів

Павел Мьотла та Сара Ваврисюк однаково стрияли цій роботі.

Подяка

Резюме (№ 451) з попередніми результатами цього дослідження було представлено у відредагованому усному виступі на 43-ій щорічній зустрічі МУГА, 27-30 червня 2018 року у Відні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. C. Gürbüz, B. Güner, G. Atış, L. Canat, and T. Casskurlu "Are prophylactic antibiotics necessary for urodynamic study?" Kaohsiung Journal of Medical Sciences, vol. 29, no. 6, pp. 325–329, 2013.
2. A.M. Suskind, L. Cox, J.Q. Clemens et al., "The Value of Urodynamics in an Academic Specialty Referral Practice," Urology, vol. 105, pp. 48–53, 2017.
3. T. Magari, Y. Fukabori, H. Ogura, and K. Suzuki, "Lower urinary tract symptoms of neurological origin in urological practice," Clinical Autonomic Research, vol. 23, no. 2, pp. 67–72, 2013.
4. F. Aoun, A. Peltier, and R. Van Velthoven, "Lower urinary tract dysfunction in pelvic gynecologic cancer: The role of urodynamics," Advances in Urology, vol. 2014, 2014.
5. E. Hirakawa, A. Bianchi-Ferraro, E. Zucchi et al., "Incidence of Bacteriuria after Urodynamic Study with or without Antibiotic Prophylaxis in Women with Urinary Incontinence," Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, vol. 39, no. 10, pp. 534–540, 2017.
6. G. W. Cundiff, M. T. McLennan, and A. E. Bent, "Randomized Trial of Antibiotic Prophylaxis for Combined Urodynamics and Cystourethroscopy," Obstetrics & Gynecology, vol. 93, no. 5, pp. 749–752, 1999.
7. P. M. Latthe, R. Foon, and P. Toozs-Hobson, "Prophylactic antibiotics in urodynamics: A systematic review of effectiveness and safety," Neurology and Urodynamics, vol. 27, no. 3, pp. 167–173, 2008.
8. F. Wagenlehner, C. Wagenlehner, S. Schinzel, and K. Naber, "Prospective, Randomized, Multicentric, Open

- Comparative Study on the Efficacy of a Prophylactic Single Dose of 500mg Levofloxacin versus 1920mg Trimethoprim/Sulfamethoxazole versus a Control Group in Patients Undergoing TUR of the Prostate," European Urology, vol. 47, no. 4, pp. 549–556, 2005.
9. S.-W. Tsai, F.-T. Kung, F.-C. Chuang, Y.-C. Ou, C.-J. Wu, and K.-H. Huang, "Evaluation of the relationship between urodynamic examination and urinary tract infection based on urinalysis results," Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, vol. 52, no. 4, pp. 493–497, 2013.
10. M. Nadeem, M. I. Sheikh, M. S. Sait, N. Emmanuel, and K. M. Sheriff, and S. Masood, "Is urinary tract infection after urodynamic study predictable?" Urological Science, vol. 28, no. 4, pp. 240–242, 2017.
11. M. M. Nobrega, A. P. F. Auge, L. G. M. De Toledo, S. Da Silva Carramao, A. B. Frade, and M. J. C. Salles, "Bacteriuria and urinary tract infection after female urodynamic studies: Risk factors and microbiological analysis," American Journal of Infection Control, vol. 43, no. 10, pp. 1035–1039, 2015.
12. A. P. Cameron, L. Campeau, B.M. Brucker et al., "Best practice policy statement on urodynamic antibiotic prophylaxis in the non-index patient," Neurology and Urodynamics, vol. 36, no. 4, pp. 915–926, 2017.
13. R. Foon, P. Toozs-Hobson, and P. Latthe, "Prophylactic antibiotics to reduce the risk of urinary tract infections after urodynamic studies," Cochrane Database of Systematic Reviews (Online), vol. 10, p. CD008224, 2012.
14. K. G. Naber, "Efficacy and safety of

- the phytotherapeutic drug Canephron N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: Review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia," Research and Reports in Urology, vol. 5, pp. 39–46, 2013.
15. R. C. Bump, A. Mattiasson, K. Bo et al., "The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction," American Journal of Obstetrics & Gynecology, vol. 175, no. 1, pp. 10–17, 1996.
16. L. Bombieri, D. A. B. Dance, G.W. Rienhardt, A. Waterfield, and R.M. Freeman, "Urinary tract infection after urodynamic studies in women: Incidence and natural history," BJU International, vol. 83, no. 4, pp. 392–395, 1999.
17. Y. Z. Almallah, C. D. Rennie, J. Stone, and M. J. R. Lancashire, "Urinary tract infection and patient satisfaction after flexible cystoscopy and urodynamic evaluation," Urology, vol. 56, no. 1, pp. 37–39, 2000.
18. J.H. Ku, S. W. Kim, H. H. Kim, J.-S. Paick, H. Son, and S.-J. Oh, "Patient experience with a urodynamic study: A prospective study in 208 patients," The Journal of Urology, vol. 171, no. 6, pp. 2307–2310, 2004.
19. J. Subramaniam, "Association of Urinary Tract Infection in Married Women Presenting with Urinary Incontinence in a Hospital based Population," Journal of Clinical and Diagnostic Research, 2016.
20. P. Miotla, K. Romanek-Piva, M. Bogusiewicz et al., "Antimicrobial Resistance Patterns in Women with Positive Urine Culture: Does Menopausal Status Make a Significant Difference?" BioMed Research International, vol. 2017, 2017.
21. K. G. Naber, G. Schito, H. Botto,

- J. Palou, and T. Mazzei, "Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy," European Urology, vol. 54, no. 5, pp. 1164–1178, 2008.
22. F. M. E. Wagenlehner, U. Hoyme, M. Kaase, R. F. Eunst-Euck, K. G. Naber, and G. Schmiemann, "Uncomplicated urinary tract infections," Deutsches Ärzteblatt International, vol. 108, no. 24, pp. 415–423, 2011.
23. J. L. Lowder, L. J. Burrows, N. L. S. Howden, and A. M. Weber, "Prophylactic antibiotics after urodynamics in women: A decision analysis," International Urogynecology Journal, vol. 18, no. 2, pp. 159–164, 2007.
24. U.M. Pechers, V. Kempf, K. Jundt, I. Autenrieth, and T. Dimpfl, "Antibiotic treatment to prevent urinary tract infections after urodynamic evaluation," International Urogynecology Journal, vol. 12, no. 4, pp. 254–257, 2001.
25. M. Sundqvist, P. Geli, D. I. Andersson et al., "Little evidence for reversibility of trimethoprim resistance after a drastic reduction in trimethoprim use," Journal of Antimicrobial Chemotherapy, vol. 65, no. 2, pp. 350–360, 2009.
26. B. R. Levin, "Minimizing potential resistance: A population dynamics view," Clinical Infectious Diseases, vol. 33, no. 3, pp. S161–S169, 2001.
27. A. K. Shepherd and P. S. Pottinger, "Management of Urinary Tract Infections in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance," Medical Clinics of North America, vol. 97, no. 4, pp. 737–757, 2013.

Захворювання щитоподібної залози при вагітності

Клінічні настанови для акушерів та гінекологів

Американська колегія акушерів та гінекологів (ACOG)

Бюлетень практики ACOG. Номер 223 (Замінює бюлетень з практики номер 148)

Obstet Gynecol. 2020 Jun;135(6):e261-e274. doi: 10.1097/AOG.0000000000003893.

У даній статті представлений оновлений бюлетень ACOG (Американської колегії акушерів та гінекологів) стосовно захворювань щитоподібної залози під час вагітності.

Як тиреотоксикоз, так і гіпотиреоз пов'язані із несприятливими наслідками при вагітності. Також існує стурбованість щодо впливу маніфестного захворювання щитоподібної залози у матері на розвиток плода. На додаток лікарські засоби, які впливають на щитоподібну залозу матері, можуть проникати крізь плаценту та впливати на щитоподібну залозу плода. У цьому документі наведений огляд патофізіологічних змін, пов'язаних із щитоподібною залозою, можливих під час вагітності, та впливу маніфестного чи субклінічного захворювання щитоподібної залози на наслідки для матері та плода.

Ключові слова: вагітність, щитоподібна залоза, тиреотоксикоз, гіпотиреоз, гіпертиреоз, діагностика, алгоритм лікування.

Thyroid Disease in Pregnancy American College of Obstetricians and Gynecologists

This article presents the updated ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) Bulletin on Thyroid Diseases during Pregnancy. Both thyrotoxicosis and hypothyroidism are associated with adverse pregnancy outcomes. There also is concern about the effect of overt maternal thyroid disease on fetal development. In addition, medications that affect the maternal thyroid gland can cross the placenta and affect the fetal thyroid gland. This document reviews the thyroid-related pathophysiologic changes that occur during pregnancy and the effects of overt and subclinical maternal thyroid disease on maternal and fetal outcomes. This Practice Bulletin has been updated with information on the diagnosis and the management of thyroid disease in pregnant women and includes a new clinical algorithm on management of thyroid disease in pregnancy.

Keywords: pregnancy, thyroid gland, thyrotoxicosis, hypothyroidism, hyperthyroidism, diagnosis, treatment algorithm.

Заболевания щитовидной железы при беременности Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG)

В данной статье представлен обновленный бюлетень ACOG (Американской коллегии акушеров и гинекологов) относительно заболеваний щитовидной железы во время беременности.

Как тиреотоксикоз, так и гипотиреоз связаны с неблагоприятными последствиями во время беременности. Также существует обеспокоенность относительно влияния манифестного заболевания щитовидной железы у матери на развитие плода. В дополнение лекарственные средства, влияющие на щитовидную железу матери, могут проникать через плаценту и влиять на щитовидную железу плода. В этом документе представлен обзор патофизиологических изменений, связанных со щитовидной железой, возможных во время беременности, и влияния манифестного или субклинического заболевания щитовидной железы на последствия для матери и плода.

Ключевые слова: беременность, щитовидная железа, тиреотоксикоз, гипотиреоз, гипертиреоз, диагностика, алгоритм лечения.

Комітет з бюлетенів з практики – Акушерство. Цей бюлетень з практики був розроблений Комітетом з бюлетенів з практики при підтримці Brian M. Casey, лікар, Torri D. Metz, лікар, магістр наук, у співробітництві з Американською академією сімейних лікарів, координатор Jeff Quinlan, лікар.

Цей бюлетень з практики був оновлений, до нього включена інформація щодо діагностики та ведіння вагітних жінок із захворюванням щитоподібної залози, а також включений новий клінічний алгоритм щодо лікування захворювання щитоподібної залози при вагітності.

Історія питання

Зміни функцій щитоподібної залози при вагітності

Фізіологічні зміни щитоподібної залози при вагітності є істотними і можуть бути переплутані із аномаліями щитоподібної залози матері. Об'єм щитоподібної залози матері збільшується на 10–30% протягом третього триместра вагітності, що зумовлено збільшенням об'єму позаклітинної рідини та крові під час вагітності [1]. На додаток відбувається зміна рівня гормонів щитоподібної залози та функцій щитоподібної залози в період вагітності.

У Таблиці 1 показано, як змінюються результати функціональних проб щитоподібної залози під час нормальної вагітності та при маніфестному і субклінічному захворюванні щитоподібної залози. По-перше, вміст загального або зв'язаного гормону щитоподібної залози зростає зі збільшенням концентрації в сироватці крові глобуліну, що зв'язує тироксин. По-друге, рівень тиреотропіну (відомого

також як тиреотропний гормон (ТТГ)), який відіграє центральну роль при скринінгу на захворювання щитоподібної залози та їхньому діагностуванні, зростає на початку вагітності внаслідок слабкої стимуляції рецепторів ТТГ, що викликано збільшенням вмісту хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) протягом перших 12 тижнів вагітності.

Отже, відбувається стимуляція секреції тиреоїдних гормонів, що призводить до збільшення вмісту вільного тироксину (T_4) в сироватці крові, наслідком чого є пригнічення виділення тиреотропін-релізінг-гормону гіпоталамусом, що, в свою чергу, обмежує секрецію ТТГ гіпофізом. Після першого триместра вміст ТТГ повертається до рівня до вагітності та поступово збільшується в третьому триместрі, що пов'язано із ростом плаценти та виділенням плацентарної дейодинази [2]. Такі фізіологічні зміни слід враховувати при тлумаченні результатів функціональних проб щитоподібної залози (Таблиця 1), проведених в період вагітності.

Функціональні проби щитоподібної залози в період вагітності

В ідеалі, діапазони норми результатів перевірки функцій щитоподібної залози в період вагітності слід встановлювати на місцевому рівні для популяції вагітних жінок без захворювань щитоподібної залози. Американська тиреоїдна асоціація рекомендує за відсутності місцевих діапазонів норми знижати нижню границю діапазону норми вмісту ТТГ на 0,4 міліюдиниці/л, а верхню границю діапазону норми вмісту знижати на 0,5 міліюдиниці/л наприкінці першого триместра вагітності [3]. Після завершення першого триместра вміст ТТГ повертається до діапазону норми для жінок, які не є вагітними [3], отже, можна спиратись на цей діапазон норми.

Діапазони норми вмісту загального T_4 та загального T_3 також потребують коригування під час вагітності. Верхню границю діапазону норми вмісту загального T_4 та загального T_3 слід збільшувати приблизно на 50% після 16-го тижня вагітності [3, 4]. До 16-го тижня вагітності відбувається поступове зростання вмісту загального T_4 та загального T_3 порівняно з таким у дорослих жінок, які не є вагітними. Таке коригування вмісту загального T_4 та загального T_3 необхідне для урахування збільшення вмісту глобуліну, що зв'язує тироксин в період вагітності [3].

Таблиця 1

Зміна результатів функціональних проб щитоподібної залози при захворюванні щитоподібної залози

Стан матері	ТТГ	Вільний T_4
Маніфестний гіпертиреоз	Зниження	Збільшення
Субклінічний гіпертиреоз	Зниження	Без змін
Маніфестний гіпотиреоз	Збільшення	Зниження
Субклінічний гіпотиреоз	Збільшення	Без змін

Скорочення: T_4 – тироксин; ТТГ – тиреотропний гормон.

* Вміст ТТГ знижується на ранньому етапі вагітності внаслідок слабкої стимуляції рецепторів ТТГ, зумовленої істотним збільшенням вмісту хоріонічного гонадотропіну людини протягом перших 12 тижнів вагітності. Після першого триместра вміст ТТГ повертається до рівня до початку вагітності.

Функції щитоподібної залози плода

Щитоподібна залоза плода починає концентрувати йод та синтезувати тиреоїдний гормон приблизно після 12-го тижня вагітності [5, 6]. У той самий час T_4 матері передається плоду протягом усієї вагітності, і це є дуже важливим для нормального розвитку головного мозку плода, зокрема, до початку функціонування щитоподібної залози плода [7]. Приблизно 30% T_4 в сироватці пуповини за походженням належить матері [8].

Про наявність в анамнезі матері порушень з боку щитоподібної залози та, зокрема, про застосування матер'ю пропілтіоурацилу чи метимазолу в період вагітності або про наявність в анамнезі матері антитіл до рецепторів тиреотропного гормону слід повідомляти неонатологові або педіатрові, які опікуватимуться немовлям після народження, оскільки ці лікарські засоби та антитіла можуть впливати на функції щитоподібної залози новонародженого.

Гіпертиреоз

Маніфестний гіпертиреоз характеризується зниженням вмісту ТТГ та збільшенням вмісту вільного T_4 (Таблиця 1). Гіпертиреоз виникає в 0,2–0,7% випадків вагітності, і хвороба Грейвса є причиною 95% цих випадків [9, 10]. Ознаки та симптоми гіпертиреозу включають нервозність, тремор, тахікардію, часту дефекацію, надмірне потовиділення, непереносимість спеки, зниження маси тіла, зоб, безсоння, часте серцебиття та гіпертензію. Характерними ознаками хвороби Грейвса є офтальмопатія (ознаками є затримка опускання

верхньої повіки при переводі погляду долу та ретракція верхньої повіки) та дермопатія (ознаками є локалізована або обмежена мікседема).

Хоча деякі симптоми гіпертиреозу є подібними до нормальних симптомів вагітності або до симптомів деяких хвороб, не асоційованих зі щитоподібною залозою, результати функціональних проб щитоподібною залози дозволяють диференціювати захворювання щитоподібною залози від інших причин. Неадекватне лікування тиреотоксикозу у матері пов'язане із зростанням ризику прееклампсії з тяжким перебігом, серцевої недостатності у матері та тиреотоксичного кризу порівняно із таким при контрольованому тиреотоксикозі у матері [11–14].

Вплив на плід та новонародженого

Результат вагітності, як правило, залежить від того, чи був досягнутий метаболічний контроль до початку або в період вагітності [15]. Неадекватне лікування гіпертиреозу асоціюється із зростанням частоти передчасних пологів за медичними показаннями, низькою масою тіла дитини при народженні, викиднями та народженням мертвого плода. Ризики для плода та новонародженого, асоційовані із хворобою Грейвса, пов'язані або з хворобою як такою, або із застосуванням тіоаміду (пропілтіоурацилу чи метимазолу) для лікування. Через стійкість збереження антитіл у матері можливість тиреотоксикозу у плода слід розглядати у випадку усіх жінок з хворобою Грейвса в анамнезі [9]. Проявами тиреотоксикозу у плода є тахікардія та уповільнений ріст плода. При підозрі на тиреотоксикоз необхідна консультація клініциста з досвідом лікування таких станів.

Оскільки велика частка захворювань щитоподібною залозою у жінок опосередкована антитілами, які проникають крізь плаценту, обґрунтованою є тривога щодо ризику розвитку гіпотиреозу та гіпертиреозу, опосередкованого імунною системою, у новонародженого. У вагітних жінок з хворобою Грейвса можлива наявність імуноглобулінів, які стимулюють щитоподібною залозою, та імуноглобулінів, які інгібують зв'язування ТТГ (інша назва – імуноглобуліни, які інгібують зв'язування тиреотропіну), і які можуть стимулювати або пригнічувати щитоподібною залозою плода відповідно. У деяких випадках материнські імуноглобуліни, які інгібують зв'язування ТТГ, здатні викликати тимчасовий гіпотиреоз у немовлят, народжених жінками, які страждають на хворобу Грейвса [18, 19]. Так само, в 1–5% таких новонароджених можливий гіпертиреоз або хвороба Грейвса новонароджених, викликані проникненням крізь плаценту материнських імуноглобулінів, які стимулюють щитоподібною залозою [20, 21]. З організму новонароджених материнські антитіла виводяться не так швидко, як тіоаміди, що інколи призводить до відтермінування прояву хвороби Грейвса новонароджених [21].

Отже, педіатрові слід повідомляти про наявність хвороби Грейвса у матері на час пологів, а новонародженого слід обстежувати через можливість розвитку хвороби Грейвса [21]. Частота хвороби Грейвса новонароджених не пов'язана із поточним функціонуванням щитоподібною залози матері. Для немовлят, народжених жінками з хворобою Грейвса, у зв'язку з якою була проведена хірургічна операція або терапія із застосуванням радіоактивного йоду-131 до початку вагітності, і які не потребують тіомідів, але у яких можлива наявність антитіл в крові, зберігається ризик розвитку хвороби Грейвса новонароджених. Отже, в такому випадку необхідний належний моніторинг [3].

Субклінічний гіпертиреоз

Субклінічний гіпертиреоз, про який повідомляють 0,8–1,7% вагітних жінок [22, 23], характеризується аномально низькою концентрацією ТТГ в сироватці крові та рівнем вільного T_4 в межах діапазону норми [24] (Таблиця 1). Важливо

зазначити, що ця аномалія не асоціюється із небажаними результатами вагітності [22, 25, 26]. Лікування жінок в період вагітності у зв'язку із субклінічним гіпертиреозом не рекомендоване, оскільки користь для матері чи плода продемонстрована не була. На додаток існує теоретичний ризик для плода, оскільки відповідні лікарські засоби проникають крізь плаценту та можуть справляти небажаний вплив на функції щитоподібної залози плода.

Гіпотиреоз

Маніфестний гіпотиреоз ускладнює 2–10 з 1000 випадків вагітності [10]. Гіпотиреоз діагностують на підставі результатів лабораторних аналізів, за вмістом ТТГ, вищим за верхню межу діапазону норми, а вільного T_4 – нижчим за нижній діапазон норми (Таблиця 1).

Проявами гіпотиреозу можуть бути неспецифічні клінічні явища, які не відрізняються від звичайних ознак або симптомів при вагітності, такі, як втома, закреп, непереносимість холоду, м'язові судороги та збільшення маси тіла. Іншими клінічними проявами є набряки, сухість шкіри, випадіння волосся та триваліша фаза релаксації глибоких сухожильних рефлексів. Зоб може бути присутнім чи відсутнім, ймовірність є більшою у жінок з тиреоїдитом Хашимото (відомим також як хвороба Хашимото) або у жінок, які живуть в регіонах, для яких дефіцит йоду є ендемічним. Тиреоїдит Хашимото є найчастішою причиною гіпотиреозу під час вагітності та характеризується руйнацією залози аутоімунними антитілами, зокрема антитиреоїдними пероксидазними антитілами.

Адекватне отримання йоду необхідне для синтезу T_4 в організмі матері та плода. Більшість жінок, які живуть в Сполучених Штатах, отримують йод в достатній кількості [3]. Проте для жінок репродуктивного віку ризик низького вмісту йоду є більшим, ніж для інших жінок. Рекомендована добова доза отримання йоду з раціону становить 220 мкг для жінок в період вагітності та 290 мкг для жінок в період годування груддю [27]. Користь стандартного призначення препаратів йоду в період вагітності, зокрема жінкам, які живуть в регіонах із незначним дефіцитом йоду, достеменно підтверджена не була [28, 29].

Слід відзначити, що йод не завжди включають до складу полівітамінів, включно з вітамінами, які вживають перед пологами. На додаток не усі сорти солі, представлені на ринку, є йодованими.

Небажані перинатальні наслідки, такі, як спонтанний аборт, прееклампсія, передчасні пологи, передчасне відшарування плаценти та народження мертвого плода, асоціюються із маніфестним гіпотиреозом, у зв'язку з яким жінка не отримувала лікування [30, 31]. Адекватна гормонозамісна терапія для поповнення гормонів щитоподібної залози в період вагітності у жінок з маніфестним гіпотиреозом мінімізує ризик небажаних наслідків [32, 33].

Вплив на плід та новонародженого

Маніфестний гіпотиреоз у матері, у зв'язку з яким вона не отримувала лікування, асоціюється із збільшеним ризиком низької маси тіла дитини при народженні та порушеннями нервового та психічного розвитку дитини [25, 31]. Утім, материнські антитіла, які пригнічують щитоподібну залозу, рідко проникають крізь плаценту та викликають гіпотиреоз у плода. Частота випадків гіпотиреозу у дітей, народжених жінками з тиреоїдитом Хашимото, становить лише 1 на 180 000 новонароджених [34].

Субклінічний гіпотиреоз

Субклінічний гіпотиреоз визначають як підвищений вміст ТТГ в сироватці крові при нормальному вмісті вільного T_4 [24] (Таблиця 1). Частота субклінічного гіпотиреозу в пе-

ріод вагітності, згідно з оцінкою, становить 2–5% [10, 35–37]. Прогресування субклінічного гіпотиреозу до маніфестного гіпотиреозу в період вагітності у жінок без інших порушень та захворювань є малоімовірним.

Інтерес до субклінічного гіпотиреозу в період вагітності зріс після двох обсерваційних досліджень, результатів яких свідчили про те, що недиагностована недостатність функцій щитоподібної залози у матері може асоціюватись із порушенням неврологічного розвитку дитини [38, 39]. Проте в масштабному рандомізованому дослідженні, дані якого були опубліковані в 2012 році, Контрольованому антенатальному тиреоїдному скринінгу (відомий як CATS) та в рандомізованому дослідженні, проведеному Медичним товариством матері та плода, тироксिनотерапії у зв'язку з субклінічним гіпотиреозом або гіпотироксинемією, діагностованою в період вагітності, дані якого були опубліковані в 2017 році, було продемонстровано, що відсутня різниця у нейрокогнітивному розвитку дітей до віку п'яти років, народжених жінками, які пройшли скринінг та лікування у зв'язку із субклінічним гіпотиреозом [40, 41]. На додаток, дані подальшого спостереження за дітьми з дослідження CATS до дев'ятирічного віку підтвердили відсутність покращення неврологічного розвитку дітей жінок, які отримували лікування [42].

У деяких дослідженнях було продемонстровано, що субклінічний гіпотиреоз у матері асоціюється з вищою частотою випадків передчасних пологів, відшарування плаценти, необхідності лікування новонародженого у відділенні інтенсивної терапії, прееклампсії з тяжким перебігом та діабету вагітності [25, 26, 35, 43]. Проте в інших дослідженнях не був ідентифікований зв'язок між субклінічним гіпотиреозом у матері та зазначеними небажаними наслідками [17, 36, 44]. Наразі відсутні свідчення того, що виявлення та лікування субклінічного гіпотиреозу в період вагітності сприяє усуненню зазначених наслідків [40–42, 45].

Клінічні міркування та рекомендації

► **Яким вагітним пацієнткам необхідний скринінг на захворювання щитоподібної залози?**

Загальний скринінг на захворювання щитоподібної залози в період вагітності не рекомендований, оскільки виявлення та лікування субклінічного гіпотиреозу у матері не забезпечує покращення результатів вагітності та нейрокогнітивного розвитку у народжених ними дітей. Проби функцій щитоподібної залози показано проводити жінкам із захворюваннями щитоподібної залози в родинному анамнезі, цукровим діабетом 1-го типу або клінічними ознаками захворювання щитоподібної залози. Проведення проб щитоподібної залози вагітним жінкам без клінічних симптомів із незначною збільшеною щитоподібною залозою недоцільне, оскільки 30% збільшення щитоподібної залози є типовим в період вагітності [46]. Вагітним жінкам із значущим зобом або безсумнівним вузловим зобом проведення функціональних проб щитоподібної залози є доцільним, оскільки такі результати лікарського обстеження виходять за межі діапазону прийнятних змін в період вагітності.

Результатами дослідження CATS та опублікованого в 2017 році рандомізованого дослідження, проведеного Медичним товариством матері та плода, тироксिनотерапії у зв'язку з субклінічним гіпотиреозом або гіпотироксинемією, діагностованою в період вагітності, продемонстровано, що скринінг та лікування жінок із субклінічним гіпотиреозом в період вагітності не забезпечує покращення когнітивних функцій їхніх дітей у віці трьох та п'яти років відповідно [40, 41]. Тому Американська колегія акушерів та гінекологів, Товариство ендокринологів та Американська асоціація клініцистів-ендокринологів не рекомендують загальний скринінг

АКТУАЛЬНІ ТЕМЫ

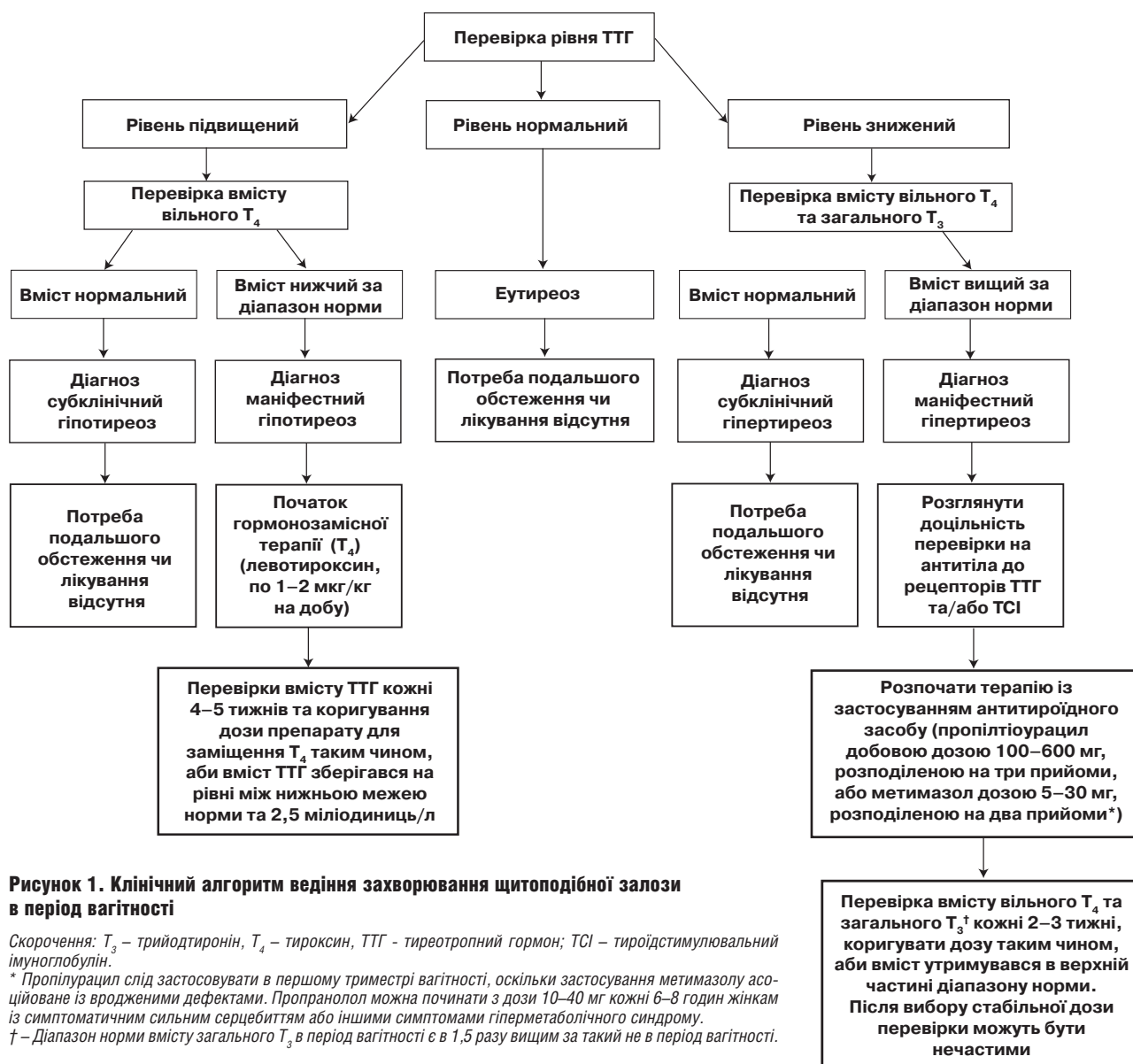


Рисунок 1. Клінічний алгоритм ведіння захворювання щитоподібної залози в період вагітності

Скорочення: T_3 – трийодтиронін, T_4 – тироксин, ТТГ – тиреотропний гормон; ТСІ – тиреїдстимулювальний імуноглобулін.

* Пропілтіоурацил слід застосовувати в першому триместрі вагітності, оскільки застосування метимазолу асоційоване із вродженими дефектами. Пропранолол можна починати з дози 10–40 мг кожні 6–8 годин жінкам із симптоматичним сильним серцебиттям або іншими симптомами гіперметаболічного синдрому.

† – Діапазон норми вмісту загального T_3 в період вагітності є в 1,5 разу вищим за такий не в період вагітності.

для виявлення захворювань щитоподібної залози в період вагітності. Вони рекомендують тестувати в період вагітності лише жінок, для яких існує збільшений ризик маніфестного гіпотиреозу [47, 48]. Американська тиреоїдна асоціація наразі вважає, що дані на користь проведення або не проведення загального скринінгу є недостатніми [3].

➤ Які лабораторні тести проводять для діагностики захворювання щитоподібної залози в період вагітності?

Показники як вмісту ТТГ, так і тиреоїдного гормону використовують для діагностики захворювань щитоподібної залози в період вагітності (Рис. 1). Якщо наявні показання, скринінговим тестом першої лінії для оцінювання стану щитоподібної залози повинен бути тест на рівень ТТГ. При нормальному функціонуванні вісі гіпоталамус–гіпофіз існує зворотна лінійна залежність між вмістом в сироватці крові ТТГ та тиреоїдного гормону. Отже, незначна зміна рівня циркулюючого гормону викликає істотні зміни вмісту ТТГ. На додаток, оскільки методи кількісного аналізу вмісту вільного гормону, застосовувані більшістю клінічних лабораторій,

не передбачають використання технології фізичного розподілу, результати тестів залежать від індивідуального вмісту зв'язувальних білків і є лише приблизним оцінюванням фактичної концентрації циркулюючого вільного T_4 . Отже, вміст ТТГ є найбільш надійним індикатором стану щитоподібної залози, оскільки він опосередковано відображає вміст тиреоїдного гормону, як його відчуває гіпофіз.

Якщо рівень ТТГ є аномально високим або низьким, необхідні подальші обстеження, визначення рівня вільного T_4 для оцінювання наявності явного порушення функцій щитоподібної залози. У випадках підозри на гіпертиреоз слід визначити також і вміст загального T_3 (Рис. 1). Визначенню вмісту загального T_3 слід надавати перевагу порівняно із визначенням вмісту вільного T_3 , оскільки методи визначення кількісного вмісту вільного T_3 є менш надійними, ніж методи для оцінювання вмісту вільного T_4 [4]. Необхідні моніторинг вмісту вільного T_4 у жінок в період вагітності, які отримують лікування у зв'язку із гіпертиреозом, та коригування дози анти тиреоїдного препарату (тіоаміду) відповідно, аби вміст вільного T_4 залишався на рівні верхньої межі діапазону норми в період вагітності. У випадку жінок, які страждають

також і на T_3 -тиреотоксикоз, необхідний і моніторинг вмісту загального T_3 для забезпечення утримання його вмісту на рівні верхньої межі діапазону норми в період вагітності.

► **Які лікарські засоби слід застосовувати у зв'язку із маніфестним гіпертиреозом в період вагітності і як їх слід призначати та коригувати дозу в період вагітності?**

Жінкам в період вагітності, які страждають на маніфестний гіпертиреоз, слід призначати антитиреоїдні препарати (тіоамід). Пропілтіоурацил або метимазол, обидва з групи тіоамідів, можна застосовувати в терапії вагітних жінок із маніфестним гіпертиреозом. Вибір лікарського засобу залежить від триместра вагітності, відповіді на попередню терапію та того, чим викликаний тиреотоксикоз – T_4 або T_3 . Жінок слід інформувати щодо користі та ризиків обох тіоамідів, описаних нижче, аби обрати спільне рішення для вибору належного плану лікування.

Протягом першого триместра вагітності застосування метимазолу, як правило, уникають, оскільки його застосування асоціюється із рідкісною ембріопатією, яка характеризується атрезією стравоходу чи хоан, а також аплазією шкіри – уроджений дефект шкіри [49]. Згідно з результатами аналізу, проведеного в 2012 році, даних 5967 дітей, народжених жінками з підтвердженою хворобою Грейвза, ризик істотних дефектів розвитку плода для жінок, які отримували метимазол, є вдвічі більшим порівняно із таким для жінок, які отримували пропілтіоурацил [49]. Зокрема, сім з дев'яти випадків аплазії шкіри та єдиний випадок атрезії стравоходу були зареєстровані у немовлят, народжених жінками, які отримували метимазол. Отже, як правило, для контролю гіпертиреозу в першому триместрі вагітності призначають пропілтіоурацил.

Після першого триместра у зв'язку із гіпертиреозом можна застосовувати як метимазол, так і пропілтіоурацил. У рідкісних випадках застосування пропілтіоурацилу викликає клінічно значущий токсичний вплив на печінку [4], через що деякі спеціалісти в галузі охорони здоров'я надають перевагу переведенню жінок на метимазол після першого триместра вагітності. Проте переведення з пропілтіоурацилу на метимазол може стати причиною поганого контролю гіпертиреозу протягом певного періоду. Застосування обох лікарських засобів асоціюється із небажаними явищами, які слід зважити та порівняти і обговорити з пацієнткою [4].

Отже, деякі жінки продовжують отримувати пропілтіоурацил протягом усього періоду вагітності. На додаток пропілтіоурацил знижує перетворення T_4 на T_3 , і його застосовують, переважно, у зв'язку із T_3 -тиреотоксикозом [4]. Рішення щодо доцільності та методу переводу жінки з одного препарату на інший ендокринолог повинен обирати спільно зі спеціалістом з ведіння вагітності. Якщо переведення вважається доцільним, рекомендоване співвідношення доз пропілтіоурацилу та метимазолу 20:1 (Рис. 1).

Тимчасова лейкопенія розвивається у до 10% вагітних жінок, які вживають тіоаміди, але ця ситуація не зумовлює необхідності скасування подальшої терапії. У менше 1% пацієнток, які вживають тіоаміди, миттєво розвивається агранулоцитоз, і в таких випадках скасування подальшої терапії є обов'язковим. Розвиток агранулоцитозу не пов'язаний із дозою, на додаток через раптовий розвиток серійні перевірки вмісту лейкоцитів під час проведення терапії не допомагають. Отже, жінок інструктують про необхідність у випадку появи лихоманки або болю в горлі негайно припинити вживання препарату та повідомляти про це лікареві для проведення розгорнутого аналізу крові [50].

Початкову дозу тіоаміду обирають емпірично. Якщо обраний пропілтіоурацил, терапію можна починати з пероральною застосуванням добовою дозою 100–600 мг, розподіленою

на три вживання залежно від клінічної тяжкості [3]. Типова доза для середньої пацієнтки становить 200–400 мг на добу. Якщо обраний метимазол, рекомендована початкова доза становить 5–30 мг для перорального застосування, з розподілом на два вживання (в період проведення підтримувальної терапії вживання можна скоротити до одного разу на добу). Метою лікування є застосовувати тіоамід найнижчою дозою, яка забезпечує вміст T_4 на рівні, який лише незначно перевищує верхню межу діапазону норми чи є у верхній частині діапазону норми, незалежно від вмісту ТТГ [3]. У випадку жінок із T_3 -тиреотоксикозом необхідний моніторинг вмісту загального T_3 .

Бета-блокатори можна застосовувати в якості допоміжного засобу для усунення симптоматичного сильного серцебиття. У період вагітності перевагу надають пропранололу, початкова доза становить 10–40 мг, три–чотири рази на добу [4].

► **Які лікарські засоби слід застосовувати у зв'язку із маніфестним гіпотиреозом в період вагітності і як їх слід призначати та коригувати дозу в період вагітності?**

Жінкам в період вагітності, які страждають на маніфестний гіпотиреоз, слід призначати адекватну гормонозамісну терапію, аби мінімізувати небажані наслідки. У зв'язку із маніфестним гіпотиреозом в період вагітності Американська тиреоїдна асоціація та Американська асоціація клініцистів-ендокринологів рекомендує терапію для заміщення T_4 , починаючи з дози левотироксину 1–2 мкг/кг на добу, або приблизно 100 мкг на добу [3–30]. Вагітним жінкам без функцій щитоподібної залози після тиреоїдектомії або терапії із застосуванням радіоактивного йоду можуть бути потрібні вищі дози.

Препаратів з вмістом T_3 (наприклад, висушений екстракт щитоподібної залози або синтетичний T_3) тиреоїдного гормону в період вагітності слід уникати, оскільки високий вміст T_3 порівняно із T_4 в таких препаратах призводить до вмісту материнського T_3 , що перевищує фізіологічний рівень, та занадто низького вмісту T_4 . Рівень T_4 в організмі матері є критичним для розвитку центральної нервової системи плода [3].

На відміну від гіпертиреозу, при виборі терапії для жінок з гіпотиреозом керуються значеннями вмісту ТТГ, а не вільного T_4 . Необхідний моніторинг рівня ТТГ у вагітних жінок, які отримують лікування у зв'язку із гіпотиреозом, із відповідним коригуванням дози левотироксину, метою є забезпечення вмісту ТТГ на рівні між нижньою межею діапазону норми та 2,5 міліюдиниць/л. Вміст тиротримувального гормону, як правило, перевіряють кожні 4–6 тижнів з відповідним коригуванням терапії [3, 46].

Вагітність асоціюється із зростанням потреби в T_4 у приблизно третини жінок, які отримують гормонозамісну терапію [51, 52]. Таке збільшення потреби, як вважають, пов'язане із збільшенням виділення естрогену [53]. Можна прогнозувати збільшення на 25% потреби в T_4 на час підтвердження вагітності у всіх жінок, які отримують лікування у зв'язку із діагностованим гіпотиреозом, коли вони стають на облік у зв'язку з вагітністю.

► **У чому полягає роль скринінгу або перевірки на тиреоїдні аутоімунні антитіла в період вагітності?**

Запропоновано перевіряти наявність антитиреоїдних антитіл в ситуаціях маніфестного та субклінічного порушення функцій щитоподібної залози. Аутоімунні антитіла до тиротидпероксидази та тироглобуліну були виявлені у до 20% жінок репродуктивного віку [54]. Для жінок із антитілами до тиротидпероксидази збільшений ризик прогресування захворювання щитоподібної залози та розвитку післяпологового тиреоїдиту [55]. Разом з тим, більшість жінок з позитивним

результатом тесту на ці антитіла за усіма іншими показниками є еутиреоїдними.

Стандартна перевірка на антитиреоїдні пероксидазні антитіла у жінок, які є еутиреоїдними (тобто відсутнє захворювання щитоподібної залози в анамнезі та нормальні результати функціональних проб), не рекомендована, оскільки гормонозамісна терапія у зв'язку із наявністю лише антитиреоїдних пероксидазних антитіл, як було продемонстровано, не покращує результатів вагітності. Згідно з висновками системного аналізу індивідуальних даних 47 045 вагітних жінок, наявність антитіл до тиреоїдпероксидази вірогідно асоціювалася із передчасними пологами після стандартизації даних щодо субклінічного гіпотиреозу [43].

Разом з тим, у двох наступних дослідженнях було показано, що застосування левотироксину порівняно із відсутністю лікування або застосуванням плацебо не забезпечує зниження частоти випадків передчасних пологів та не покращує інші наслідки в еутиреоїдних жінок з позитивним результатом аналізу на антитіла до тиреоїдпероксидази [56, 57]. Так само не був виявлений зв'язок між наявністю чи відсутністю антитіл до тиреоїдпероксидази та терапевтичною групою в опублікованому в 2017 році рандомізованому дослідженні, проведеному Медичним товариством матері та плода, тироксिनотерапії у зв'язку з субклінічним гіпотиреозом або гіпотироксинемією, діагностованою в період вагітності, в якому було продемонстровано, що відсутня різниця у нейрокогнітивному розвитку дітей, народжених жінками, які отримували левотироксин [41].

Ідентифікація антитіл до гормонів щитоподібної залози, включно із антитілами до рецепторів гормонів щитоподібної залози та тиреоїдстимулювального імуноглобуліну у жінок із хворобою Грейвса, допомагає виявити жінок, для яких існує збільшений ризик гіпертиреозу плода або новонародженого [3]. Ідентифікація цих антитіл є показанням до частіших обстежень плода із серійною перевіркою росту шляхом УЗД-обстеження або антенатального нагляду плода. Деякі клініцисти використовують інформацію щодо наявності антитіл для вибору частоти обстежень плода жінок, які страждають на гіпертиреоз, тоді як інші надають перевагу серійним оцінюванням, незалежно від наявності чи відсутності антитіл.

Отже, тестування може не впливати на лікування, беззаперечні свідчення необхідності стандартної перевірки на ці антитіла відсутні. У випадках гіпертиреозу в період вагітності може бути корисною консультація із спеціалістом з ведення вагітності для складання плану тестування та лікування.

➤ Як зміни функцій щитоподібної залози відбуваються внаслідок нестримного блювання і чи потрібні стандартні тестування функцій щитоподібної залози у випадку жінок із нестримним блюванням?

Тимчасові біохімічні ознаки гіпертиреозу можливі у 3–11% жінок на ранньому етапі вагітності [58, 59]. У багатьох жінок із нестримним блюванням аномально високий вміст T_4 в сироватці крові та низький вміст ТТГ. Згідно із системним аналізом маркерів нестримного блювання, опублікованим у 2014 році, у двох третинах з 34 опублікованих досліджень, завданням яких був аналіз функцій щитоподібної залози, був виявлений знижений рівень ТТГ або збільшений рівень вільного T_4 у симптоматичних жінок порівняно з таким у жінок без симптомів нестримного блювання [60]. Ці зміни функцій щитоподібної залози є наслідком стимуляції рецепторів ТТГ через високу концентрацію ХГЛ.

Такий фізіологічний гіпертиреоз, відомий також як тимчасовий гіпертиреоз вагітності, може бути асоційований із багатоплідною вагітністю або молярною вагітністю. У жінок з гіпертиреозом вагітності симптоми виникають рідко, користь застосування тіоамідних препаратів продемонстрована

не була [30], отже, вони не є рекомендованими. На додаток тимчасовий гіпертиреоз вагітності не асоційований із небажаними наслідками вагітності [59]. Вичікувальна тактика у випадку жінок із нестримним блюванням та аномальними результатами функціональних проб щитоподібної залози, як правило, призводить до зниження вмісту в сироватці крові вільного T_4 паралельно із зниженням вмісту ХГЛ після першого триместра [37]. Отже, перевірки функцій щитоподібної залози не рекомендовані пацієнткам із нестримним блюванням за умови відсутності інших ознак маніфестного гіпертиреозу.

➤ Як діагностувати тиреотоксичний криз та тиреотоксичну серцеву недостатність в період вагітності і яке лікування призначати?

Тиреотоксичний криз та тиреотоксична серцева недостатність є рідкісними, гострими та загрозливими для життя ускладненнями вагітності. Тиреотоксичний криз в період вагітності пов'язаний із високим ризиком розвитку серцевої недостатності у матері [61]. Тиреотоксичний криз є наслідком гіперметаболічного стану, викликаного надлишком тиреоїдного гормону. Це – клінічний діагноз в умовах тяжкого тиреотоксикозу, який супроводжується системною декомпенсацією [4]. Для підтвердження діагнозу та оцінювання ступеня тяжкості хвороби можна використовувати клінічні системи оцінювання, такі, як бальна шкала Берча–Вартофського. Типовими клінічними проявами тиреотоксичного кризу є комбінація наступних ознак та симптомів: лихоманка, тахікардія, серцева аритмія та порушення функцій центральної нервової системи [4].

Серцева недостатність та легенева гіпертензія внаслідок кардіоміопатії, викликані впливом на міокард надмірного вмісту T_4 , є частішими в період вагітності, ніж тиреотоксичний криз, і були виявлені у 9% вагітних жінок із неконтрольованим гіпертиреозом [61]. Декомпенсації, як правило, передують преєклампсія, анемія, сепсис чи комбінація цих явищ. Часто індукована T_4 кардіоміопатія та легенева гіпертензія є оборотними [61–63].

При підозрі на тиреотоксичний криз чи тиреотоксичну серцеву недостатність слід перевірити вміст в сироватці крові вільного T_4 , загального T_3 та ТТГ, але починати лікування слід негайно, не очікуючи результатів. Лікування у зв'язку із тиреотоксичним кризом та тиреотоксичною серцевою недостатністю в період вагітності є однаковим, його необхідно проводити у відділенні інтенсивної терапії або у відділенні інтенсивної терапії пологового відділення (Вставка 1).

Одночасно із лікуванням у зв'язку із тиреотоксичним кризом слід лікувати і його причину (таку, як інфекційне захворювання, травма). Також важливо зазначити, що навіть якщо стан плода є незадовільним в умовах гострого тиреотоксичного кризу, він може покращитись із стабілізацією стану матері. У цілому, доцільно уникати пологів, поки тиреотоксичний криз не мине.

➤ Як оцінюють функції щитоподібної залози плода?

Гіпертиреоз в анамнезі матері може стати причиною тиреотоксикозу плода незалежно від поточного стану щитоподібної залози. Отже, доцільно розглянути необхідність перевірки плода на тиреотоксикоз у випадках наявності гіпотиреозу у матері, зокрема, за наявності гідропсу плода, уповільнення росту, зобу у плода або стійкої тахікардії [64].

При підозрі на тиреотоксикоз у плода рекомендована консультація із відповідним спеціалістом з ведення вагітності [64]. Стандартне оцінювання функцій щитоподібної залози плода шляхом ультразвукового обстеження для виявлення зоба або шляхом аналізу пуповинної крові не рекомендоване [65, 66]. Отримання зразків пуповинної крові рекомендоване

лише в рідкісних випадках, коли діагноз захворювання щитоподібної залози плода не може бути безсумнівно відхилений за результатами неінвазивних обстежень плода методом УЗД та антенатального нагляду [3, 47].

Вставка 1.

Лікування у зв'язку із тиреотоксичним кризом та тиреотоксичною серцевою недостатністю в період вагітності

- Призначення виділення щитоподібною залозою T_3 та T_4 Пропілтіоурацил, 1000 мг, перорально, навантажувальною дозою, надалі по 200 мг, перорально, кожні 6 годин.
- Уведення йоду через 1–2 години після вживання пропілтіоурацилу, в формі:
 - натрію йодиду, по 500–1000 мг в/в, кожні 8 годин або
 - калію йодиду, по п'ять крапель, перорально, кожні 8 годин або
 - розчину Люголя, по 10 крапель, перорально, кожні 8 годин або
 - літію карбонату (якщо в анамнезі пацієнтки є випадки анафілактичної реакції на йод), по 300 мг, перорально, кожні 6 годин
- Подальше блокування периферійного перетворення T_4 на T_3 Дексаметазон, по 2 мг в/в, кожні 6 годин, чотири дози або Гідрокортизон, по 100 мг в/в, кожні 8 годин, три дози.
- Пропранолол, лабеталол та есмолол успішно застосовували для контролю тахікардії. Разом з тим, необхідна обережність при застосуванні бета-блокаторів за наявності серцевої недостатності.
- Підтримувальні заходи, наприклад контроль температури тіла, за необхідності.

Скорочення: в/в – внутрішньовенно; T_3 – трийодтиронін, T_4 – тироксин.

➤ Як слід перевіряти на наявність вузлового зобу або рак щитоподібною залозою в період вагітності?

Вузловий зоб виявляють в 1–2% жінок репродуктивного віку, частота підвищується з віком [37]. Лікування у зв'язку із вузловим зобом, що пальпується, в період вагітності залежить від стратифікації ризику, яка залежить від таких факторів, як гестаційний вік та розмір пухлини. Отже, вагітній жінці з вузловим зобом необхідно провести повне лікарське обстеження та вивчити анамнез, тестування на вміст ТТГ в сироватці крові та УЗД ший. Ультразвукове обстеження дозволяє надійно виявити вузли розміром понад 0,5 мм. Згідно з оцінюванням, 90–95% одиночних вузлів є доброякісними [67, 68]. Ультразвуковими характеристиками, асоційованими із злоякісним захворюванням, є гіпоехогенність, рвані границі та мікрокальцифікація [69]. За наявності усіх трьох характеристик ризик злоякісної природи вузла перевищує 70% [3].

Якщо за результатами ультразвукового обстеження виникає підозра на злоякісне захворювання, можна провести тонкоіголку аспірацію для отримання зразка для гістологічного аналізу, в тому числі на маркери пухлин та імунофарбування для оцінювання злоякісного захворювання [67, 70]. Радіоїодне сканування в період вагітності не рекомендоване через теоретичний ризик, асоційований із опроміненням плода. Проте, за результатами застосування радіоактивного йоду до 12-го тижня вагітності, Американська тиреоїдна асоціація відзначає, що для щитоподібною залози плода, яка не

має істотної функціональної активності аж до приблизно 12 тижнів вагітності, ризик ушкодження відсутній [3].

Діагностування раку щитоподібною залозою в період вагітності потребує багатодисциплінарного підходу. Більшість випадків карциноми щитоподібною залозою є добре диференційованими та прогресують повільно. Можливість того, що рак щитоподібною залозою є складовою спадкового родинного синдрому раку, є малоімовірною, але її слід враховувати.

Якщо злоякісне захворювання щитоподібною залозою діагностовано в період першого або другого триместра, тиреоїдектомію можна провести до третього триместра. Втім, через проблему, пов'язану із ненавмисним видаленням парашитоподібною залозою, часто обирають варіант відкласти операцію на період після пологів. Жінкам без ознак агресивного раку щитоподібною залозою або жінкам, у яких рак щитоподібною залозою діагностований в період третього триместра, хірургічне втручання можна відкласти на час безпосередньо після пологів [3, 69].

➤ Як слід діагностувати та лікувати післяпологовий тиреоїдит?

Післяпологовий тиреоїдит визначають як порушення функцій щитоподібною залозою в період 12 місяців після пологів, які включають клінічні ознаки гіпертиреозу, гіпотиреозу або обидва. Тимчасовий аутоімунний тиреоїдит діагностують приблизно у 5–10% жінок протягом першого року після народження дитини [55, 71]. Схильність до післяпологового тиреоїдиту перевищує вагітності і є безпосередньо пов'язаною із збільшенням в сироватці крові аутоімунних тиреоїдних антитіл [55]. У клінічній практиці післяпологовий тиреоїдит діагностують нечасто, оскільки він розвивається, як правило, через кілька місяців після пологів та викликає слабкі та неспецифічні симптоми [72].

Клінічні прояви післяпологового тиреоїдиту варіюють. За класикою, існує дві визнані клінічні фази, які розвиваються послідовно. Новий епізод аномального рівня ТТГ та вільного T_4 підтверджують діагноз на обох фазах. Типово перша фаза характеризується тиреотоксикозом, викликаним руйнацією, симптоми викликані надмірним вивільненням тиреоїдного гормону внаслідок руйнації залози. Початок є раптовим, часто виявляють невеличкий безболісний зоб. Післяпологовий тиреоїдит може викликати симптоми гіпертиреозу, такі, як втомлюваність, дратівливість, зниження маси тіла, прискорене серцебиття чи непереносимість спеки [73]. Ця тиреотоксична фаза, як правило, триває лише кілька місяців, і у жінки спостерігаються лише незначні симптоми. Терапія із застосуванням тіоамідів, як правило, є неефективною, втім, якщо тяжкі симптоми є доволі високою, бета-блокатори можуть допомогти.

Зазвичай друга фаза маніфестного гіпотиреозу починається через 4–8 місяців після пологів. Частими є тиромегалія, а також симптоми гіпотиреозу, такі, як втомлюваність, закріп чи депресія [73]. У випадках післяпологової депресії перевірка на вміст ТТГ для виключення діагнозу порушення функцій щитоподібною залозою є доречною [74].

У більшості жінок із післяпологовим тиреоїдитом порушення минає спонтанно. Разом з тим, приблизно у третині жінок з одним з двох типів післяпологового тиреоїдиту зрештою розвивається постійний, маніфестний гіпотиреоз, рідна частота прогресування становить 3,6% [71, 73, 75–77]. У таких випадках лікування слід обирати в співробітництві із відповідним спеціалістом; Американська тиреоїдна асоціація рекомендує періодичне тестування для виявлення маніфестного гіпотиреозу [3]. Ризик розвитку стійкого гіпотиреозу збільшений для жінок із тиреоїдними аутоімунними антитілами, зокрема, для жінок з високим титром антитіл.

Резюме рекомендацій

Наступні рекомендації ґрунтуються на належних та доведених наукових даних (Рівень А):

➤ Загальний скринінг для виявлення захворювання щитоподібної залози в період вагітності не рекомендований, оскільки ідентифікація та лікування субклінічного гіпотиреозу у матері не забезпечує покращення результатів вагітності та нейрокогнітивного функціонування дитини.

➤ За наявності показань тестування першої лінії для оцінювання стану щитоподібної залози полягає у визначенні рівня ТТГ.

➤ Необхідний моніторинг рівня ТТГ у вагітної жінки, яка отримує лікування у зв'язку із гіпотиреозом, дозу левотироксину слід коригувати відповідно, метою є утримання вмісту ТТГ на рівні між нижньою границею діапазону норми та 2,5 мліоддиниць/л. Вміст тиреоїдстимулювального гормону, як правило, перевіряють кожні 4–6 місяців із відповідним коригуванням дози препарату.

➤ Вагітним жінкам з маніфестним гіпотиреозом необхідно призначати адекватну гормонозамісну терапію для мінімізації ризику небажаних наслідків.

➤ Необхідний моніторинг вмісту вільного T_4 у вагітної жінки, яка отримує лікування у зв'язку із гіпертиреозом; дозу антитиреоїдного препарату (тіоаміду) необхідно коригувати відповідно для забезпечення вмісту вільного T_4 на рівні верхньої межі діапазону норми в період вагіт-

ності. У випадку жінок із T_3 -тиреотоксикозом необхідний також і моніторинг вмісту загального T_3 з метою утримувати його вміст на рівні верхньої межі діапазону норми в період вагітності.

➤ Вагітним жінкам з маніфестним гіпотиреозом слід призначати антитиреоїдні препарати (тіоаміди).

Наступні рекомендації ґрунтуються на обмежених або неповних наукових даних (Рівень Б):

➤ Як пропілтіоурацил, так і метимазол, обидва засоби з групи тіоамідів, можна призначати вагітним жінкам з маніфестним гіпертиреозом. Вибір лікарського засобу залежить від триместра вагітності, відповіді на попередню терапію та причини тиреотоксикозу, надлишку вмісту T_4 або T_3 .

Наступні рекомендації ґрунтуються, головним чином, на консенсусних та експертних висновках (Рівень В):

➤ Рекомендоване проведення функціональних проб щитоподібної залози жінкам із захворюванням щитоподібної залози, цукровим діабетом 1-го типу в персональному або родинному анамнезі або із клінічною підозрою на захворювання щитоподібної залози.

➤ Проведення функціональних проб щитоподібної залози не рекомендоване пацієнткам із нестримним блюванням, якщо інші ознаки маніфестного гіпертиреозу відсутні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Vannucchi G, Covelli D, Vigo B, Perrino M, Mondina L, Fugazzola L. Thyroid volume and serum calcitonin changes during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 2017;40:727-32. (Level II-3)
- Huang SA. Physiology and pathophysiology of type 3 de-iodinase in humans. *Thyroid* 2005;15:875-81. (Level III)
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum [published erratum appears in *Thyroid* 2017;27:1212]. *Thyroid* 2017;27:315-89. (Level III)
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis [published erratum appears in *Thyroid* 2017;27:1462]. *Thyroid* 2016;26:1343-421. (Level III)
- Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3: 249-59. (Level III)
- Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asuncion M, Gervy C, Contemplé B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1768-77. (Level III)
- Korevaar H, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:35-43. (Level II-2)
- Thorpe-Beeston J, Nicolaidis KH, Snijders RJ, Felton CV, McGregor AM. Thyroid function in small for gestational age fetuses. *Obstet Gynecol* 1991;77:701-6. (Level II-3)
- Ecker JL, Musci TJ. Thyroid function and disease in pregnancy. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil* 2000;23:109-22. (Level III)
- Dong AC, Stagnaro-Green A. Differences in diagnostic criteria mask the true prevalence of thyroid disease in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2019;29:278-89. (Systematic Review and Meta-Analysis)
- Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;160:63-70. (Level III)
- Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994;84:946-9. (Level II-2)
- Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31:702-55. (Level III)
- Pearce EN. Management of thyrotoxicosis: preconception, pregnancy, and the postpartum period. *Endocr Pract* 2019; 25:62-8. (Level III)
- Uenaka M, Tanimura K, Tairaku S, Morioka I, Ebina Y, Yamada H. Risk factors for neonatal thyroid dysfunction in pregnancies complicated by Graves' disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;177:89-93. (Level III)
- Aggarawal N, Suri V, Singla R, Chopra S, Sikka P, Shah VN, et al. Pregnancy outcome in hyperthyroidism: a case control study. *Gynecol Obstet Invest* 2014;77:94-9. (Level II-2)
- Sheehan PM, Nankervis A, Araujo Junior E, Da SC. Maternal thyroid disease and preterm birth: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100: 4325-31. (Systematic Review and Meta-Analysis)
- Matsuwara N, Harada S, Ohyama Y, Shibayama K, Fukushi M, Ishikawa N, et al. The mechanisms of transient hypothyroxinemia in infants born to mothers with Graves' disease. *Pediatr Res* 1997;42:214-8. (Level III)
- McKenzie JM, Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992;2:155-9. (Level III)
- Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000;343: 1236-48. (Level III)
- van der Kaay DC, Wasserman JD, Palmert MR. Management of neonates born to mothers with Graves' disease. *Pediatrics* 2016;137:e20151878. (Level III)
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006;107:337-41. (Level II-2)
- Diéguez M, Herrero A, Avello N, Suarez P, Delgado E, Menéndez E. Prevalence of thyroid dysfunction in women in early pregnancy: does it increase with maternal age? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:121-6. (Level II-3)
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291:228-38. (Level III)
- Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2012;119:983-8. (Level II-3)
- Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;119: 315-20. (Level II-3)
- Institute of Medicine. Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. Washington, DC: National Academies Press; 2006. Available at: <https://www.nap.edu/catalog/11537/dietary-reference-intakes-the-essential-guide-to-nutrient-requirements>. Retrieved January 10, 2020. (Level III)
- Harding KB, Pena-Rosas JP, Webster AC, Yap CM, Payne BA, Ota E, et al. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD011761. DOI: 10.1002/14651858.CD011761. pub2. (Systematic Review and Meta-Analysis)
- Pearce EN, Lazarus JH, Moreno-Reyes R, Zimmermann MB. Consequences of iodine deficiency and excess in pregnant women: an overview of current knowns and unknowns. *Am J Clin Nutr* 2016;104(suppl 3):918S-23S. (Level III)
- Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108:1283-92. (Level III)
- Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Med Clin North Am* 2012;96:235-56. (Level III)

32. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002;12:63-8. (Level III)
33. Bryant SN, Nelson DB, McIntire DD, Casey BM, Cunningham FG. An analysis of population-based prenatal screening for overt hypothyroidism. *Obstet Gynecol* 2015;213:565.e1-6. (Level II-2)
34. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptorblocking antibodies in over one million babies. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1147-51. (Level II-3)
35. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239-45. (Level II-2)
36. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008;112:85-92. (Level II-3)
37. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37:173-93. (Level III)
38. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Wilhams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55. (Level II-2)
39. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149-55. (Level II-3)
40. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function [published erratum appears in *N Engl J Med* 2012;366:1650]. *N Engl J Med* 2012;366:493-501. (Level I)
41. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2017;376:815-25. (Level I)
42. Hales C, Taylor PN, Channon S, Paradise R, McEwan K, Zhang L, et al. Controlled antenatal thyroid screening H: effect of treating maternal suboptimal thyroid function on child cognition. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1583-91. (Level II-2)
43. Korevaar TI, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, Bliddal S, et al. Association of thyroid function test abnormalities and thyroid autoimmunity with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth [published erratum appears in *JAMA* 2019;322:1718]. *JAMA* 2019;322:632-41. (Systematic Review and Meta-Analysis)
44. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109:1129-35. (Level II-3)
45. Cappola AR, Casey BM. Thyroid function test abnormalities during pregnancy. *JAMA* 2019;322:617-9. (Level III)
46. Fister P, Gaberscek S, Zaletel K, Krhin B, Gersak K, Hojker S. Thyroid volume changes during pregnancy and after delivery in an iodine-sufficient Republic of Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145:45-8. (Level III)
47. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-65. (Level III)
48. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Task-force on Hypothyroidism in Adults* [published errata appear in *Thyroid* 2013;23:251; *Thyroid* 2013;23:129]. *Thyroid* 2012;22:1200-35. (Level III)
49. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, Ohye H, Sato S, Sekiya K, et al. Treatment of Graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2396-403. (Level II-3)
50. Brent G A. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008;358:2594-605. (Level III)
51. Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinsztein J, Pavlove MM, Comelio C, Levalle O, et al. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the l-thyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid* 2010;20:1175-8. (Level III)
52. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in l-thyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-9. (Level III)
53. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1743-9. (Level II-3)
54. Thanngaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011;342:d2616. (Systematic Review and Meta-Analysis)
55. Stagnaro-Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:650-8. (Level III)
56. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, et al. Effect of l-thyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:2190-8. (Level I)
57. Dhilon-Smith R, Middleton U, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, et al. L-thyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception. *N Engl J Med* 2019;380:1316-25. (Level I)
58. Yeo CP, Khoo DH, Eng PH, Tan HK, Yo SL, Jacob E. Prevalence of gestational thyrotoxicosis in Asian women evaluated in the 8th to 14th weeks of pregnancy: correlations with total and free beta human chorionic gonadotrophin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:391-8. (Level II-3)
59. Kinomoto-Kondo S, Umehara N, Sato S, Ogawa K, Fujii-wara T, Arata N, et al. The effects of gestational transient thyrotoxicosis on the perinatal outcomes: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295:87-93. (Level II-2)
60. Niemeijer MN, Grooten D, Vos N, Bais JM, van der Post JA, Mol BW, et al. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014;211:150.e1-15. (Systematic Review and Meta-Analysis)
61. Sheffield JS, Cunningham FG. Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 190:211-7. (Level III)
62. Siu C, Zhang X, Yung C, Kung AW, Lau C, Tse H. Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: a prospective echocardiographic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1736-12. (Level II-3)
63. Vydrt T, Verhelst J, De Keulenaer G. Cardiomyopathy and thyrotoxicosis: tachycardiomyopathy or thyrotoxic cardiomyopathy? *Acta Cardiol* 2006;61:115-7. (Level III)
64. Brand F, Liégeois P, Langer B. One case of fetal and neonatal variable thyroid dysfunction in the context of Graves' disease. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:12-5. (Level III)
65. Cohen O, Pinhas-Hamiel O, Sivan E, Dolitski M, Lipitz S, Achiron R. Serial in utero ultrasonographic measurements of the fetal thyroid: a new complementary tool in the management of maternal hyperthyroidism in pregnancy. *Prenat Diagn* 2003;23:740-2. (Level III)
66. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, Castanet M, Guibourdenche J, Noel M, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6093-8. (Level III)
67. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-71. (Level III)
68. Kwong N, Medici M, Angell TE, Liu X, Marqusee E, Cibas ES, et al. The influence of patient age on thyroid nodule formation, multinodularity, and thyroid cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4434-40. (Level II-2)
69. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules—2016 update. *Endocr Pract* 2016;22:622-39. (Level III)
70. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, et al. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Thyroid Cancer Study Group. Lancet* 2001;357:1644-50. (Level II-3)
71. Nathan N, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:573-97. (Level III)
72. Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:167-81. (Level III)
73. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001;22:605-30. (Level II-3)
74. Bergink V, Pop VJ, Nielsen PR, Agerbo E, Munk-Olsen T, Liu X. Comorbidity of autoimmune thyroid disorders and psychiatric disorders during the postpartum period: a Danish nationwide register-based cohort study. *Psychol Med* 2018;48:1291-8. (Level II-2)
75. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al, editors. *Williams obstetrics*. 25th ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018. (Level III)
76. Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas I, Roca J, Sanmartí A. Postpartum thyroiditis: long-term follow-up. *Thyroid* 2005;15:1177-81. (Level III)
77. Premawardhana LD, Parkes AB, Amman F, John R, Darke C, Adams H, et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:71-5. (Level II-3)

Вплив лімфедеди на якість життя онкологічних пацієнтів

Здоров'я України. – Тематичний номер • № 2 (63) • 2020 р.

Досягнення сучасної медицини в діагностиці та лікуванні онкологічної патології істотно розширили терапевтичні можливості та покращили віддалені прогнози у пацієнтів. Важливим напрямом ведення онкологічних хворих є забезпечення високого рівня життя у довгостроковій перспективі, що передбачає уникнення/усунення можливих небажаних явищ, спричинених основними методами лікування, зокрема лімфедеди.

Ключові слова: лімфедема, онкологічні хворі, органозберігальне лікування, якість життя, діосмін, Флебодія.

The impact of lymphedema on the quality of life of cancer patients

Advances in modern medicine in the diagnosis and treatment of oncological pathology have significantly expanded the therapeutic possibilities and improved long-term prognosis in patients. An important area of management of cancer patients is to ensure a high standard of living in the long run, which provides for the avoidance / elimination of possible side effects caused by basic treatments, in particular lymphedema.

Keywords: lymphedema, cancer patients, organ-preserving treatment, quality of life, diosmin, Phlebodia.

Влияние лимфедемы на качество жизни онкологических пациентов

Достижения современной медицины в диагностике и лечении онкологической патологии существенно расширили терапевтические возможности и улучшили отдаленные прогнозы у пациентов. Важным направлением ведения онкологических больных является обеспечение высокого уровня жизни в долгосрочной перспективе, что предусматривает избежание/устранение возможных нежелательных явлений, вызванных основными методами лечения, в частности лимфедемы.

Ключевые слова: лимфедема, онкологические больные, органосохраняющее лечение, качество жизни, диосмин, Флебодия.

Визначення та класифікація

Лімфатичний набряк (лімфедема, лімфостаз) – це патологічний стан, який характеризується накопиченням рідини, багатой на білок, у міжклітинному просторі, що супроводжується набряком. Причиною лімфостазу є порушення нормального відтоку лімфи внаслідок uszkodження або обструкції лімфатичної системи. Виділяють первинну та вторинну лімфедему.

Первинна лімфедема розвивається внаслідок гіпоплазії структур лімфатичної системи і спостерігається при рідкісних вроджених захворюваннях (хвороба Мілроя, хвороба Мейга, Lymphedema praecox). Первинна лімфедема може виникати і при інших генетичних аномаліях (синдромах Шерешевського – Тернера, Хеннекама тощо).

Вторинні лімфедеди трапляються значно частіше, ніж первинні. Найчастішими причинами вторинної лімфедеди є хірургічні втручання (особливо після дисекції лімфатичних вузлів з приводу раку молочної залози – РМЗ), променева терапія, травми, обструкція лімфатичних судин пухлиною, лімфатичний філяріатоз (поширений у країнах, що розвиваються). У міру прогресування стаз лімфи призводить до розвитку запалення, активації ліпогенезу, накопичення жирової тканини та фіброзу (Т.Т. Руан, 1995).

Експерти Міжнародного товариства лімфології виділяють 4 стадії лімфедеди (табл. 1).

Лімфедема при РМЗ

У практичній онкології лімфедема, пов'язана з хірургічним і променевим лікуванням РМЗ, зустрічається часто (наприклад, постмастектомічний синдром, який здебільшого супроводжується набряком верхнього плечового поясу). Говорячи про це ускладнення, онкологи в першу чергу мають на увазі набряк верхніх кінцівок, проте можливі й інші локалізації, а саме – поверхня грудної клітки та молочні залози. Це ускладнення потребує особливої уваги фахівців, адже лімфодна тканина має підвищений ризик інфікування, порушення загоєння ран, що може призвести до виникнення хронічного целюліту (Е.Д. Старен, 1996; Л.М. Баддур, 1999).

За останнє десятиліття завдяки ранній діагностиці та впровадженню нових ефективних методів лікування вдалося істотно покращити прогноз у пацієнок з РМЗ. У цьому аспекті все більшої актуальності набуває вирішення проблеми віддалених наслідків лікування раку, які впливають на якість життя хворих. Сьогодні органозберігальна терапія (органозберігальні операції з подальшою променевою терапією) вважається еталоном лікування РМЗ на ранніх стадіях, адже її ефективність не поступається мастектомії. З удосконаленням неoad'ювантної системної терапії та онкопластичної хірургії органозберігальна терапія розглядається як можливий варіант лікування пацієнок з великими пухлинами. Проте зі збільшенням частки пацієнок, котрі перенесли органозберігальне лікування з приводу РМЗ, істотно зросла частота випадків ізольованої лімфедеди молочних залоз.

Сьогодні доступно чимало результатів досліджень, присвячених асоціації лімфедеди верхніх кінцівок та якості життя хворого, проте даних стосовно впливу лімфедеди молочних залоз на якість життя недостатньо (А.С. Degnim et al., 2012). Зазвичай лімфедема молочних залоз описується як прояв токсичності під час досліджень лікарських втручань. Натомість досліджень, для яких оцінка цього явища була б первинною метою, вкрай мало. Також поза увагою дослідників залишається вплив сучасних методів лікування РМЗ (пластичні органозберігальні операції, неoad'ювантна терапія) на ризик виникнення лімфедеди молочних залоз. Для прийняття правильних клінічних рішень необхідне розуміння поширеності та факторів ризику виникнення цього ускладнення. Не менш важливим є адекватне інформування пацієнок про вплив лімфедеди на якість життя. Саме ці фактори мають стати відправною точкою для розроблення ефективних методів лікування цього стану.

Лімфедема та якість життя пацієнок після лікування РМЗ

Пропонуємо читачам ознайомитися з результатами найбільшого на сьогодні проспективного когортного дослідження, основною метою якого було вивчення поширеності та детер-

Класифікація лімфедми Міжнародного товариства лімфології (2009)

Стадія	Клінічні характеристики
0 (або Ia)	Субклінічний перебіг без набряку, але наявні об'єктивні докази порушення транспорту лімфи
I	Зворотний набряк, який зникає після підняття кінцівок вище тулуба; після надавлювання залишається ямка; при пальпації відсутні ознаки фіброзу; відсутній або пограничний симптом Стеммера*
Ia	Набряк, який не минає після надання кінцівкам підвищеного положення; позитивний симптом Стеммера
Ib	Щільний набряк, початок фіброзу; при надавлюванні не утворюється ямка; наявний гіперкератоз і лімфостатичні бородавки; позитивний симптом Стеммера
III	Слоновість кінцівок; прогресуючий фіброз, акантоз, гіперкератоз і папіломатоз; поява виразок

* Симптом Стеммера – неможливість утворення складки шкіри на тильній поверхні стопи чи долоні біля основи II пальця.

мінант лімфедми молочних залоз, а також зв'язку патології з якістю життя та болем у молочних залозах після перенесеної органозберігальної терапії РМЗ (D.A. Young-Afat et al., 2019).

У дослідження було включено 836 пацієнок після перенесеного органозберігального лікування РМЗ, з них 734 (88%) мали інвазивний РМЗ та 102 (12%) – протокову карциному *in situ*. Характеристики пацієнок представлені у таблиці 2. Медіана спостереження за пацієнтками склала 28 міс. Лімфедemu молочних залоз оцінювали за допомогою спеціального опитувальника Європейської організації дослідження та лікування раку (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) – QLQ-BR23.

Протягом періоду спостереження після проведення органозберігального лікування з приводу РМЗ (18 міс) лімфедemu молочних залоз була відмічена у 207 (24,8%) жінок. Перед початком променевої терапії 12% пацієнок мали набряк молочних залоз (100 з 836; 95% довірчий інтервал – ДІ: 9,8–14,1%). Поширеність набряку молочних залоз становила 7,1% (у 58 із 819; 95% ДІ: 5,3–8,8%) за 3 міс; 12,4% (у 96 із 777; 95% ДІ: 10,0–14,7%) через 6 міс; 8,2% (у 58 з 709; 95% ДІ: 6,1–10,2%) за 12 міс і 5,5% (у 33 з 601; 95% ДІ: 3,6–7,3%) за 18 міс (табл. 3).

Протягом дослідження були відмічені кілька факторів, асоційовані з розвитком набряку молочної залози. Онкопластична хірургія була пов'язана з виникненням цього ускладнення лише на початку періоду спостереження, дисекція аксиллярних лімфатичних вузлів – протягом усіх 18 міс спостереження. Після локорегіонарної променевої терапії набряк молочних залоз розвивався через 3, 6 та 12 міс, додаткове локальне опромінення молочної залози було пов'язане з набряком молочних залоз через 18 міс. Ад'ювантна хіміотерапія асоціювалася з появою лімфатичного набряку через 6, 12 та 18 міс після початку променевої терапії. Ризик лімфатичного набряку молочних залоз був вищим у жінок із пухлинами великого розміру. Лімфатичний набряк молочної залози не був пов'язаний із віком, неoad'ювантною хіміотерапією з/без імунотерапії, біопсією сторожового лімфатичного вузла та ад'ювантною ендокринною терапією.

На усіх часових інтервалах спостереження (3, 6, 12, 18 міс) пацієнтки з лімфатичним набряком молочних залоз частіше повідомляли про біль у них (рис. 1), зниження якості життя, фізичної активності, погіршення зовнішнього вигляду (рис. 2) порівняно з жінками, у яких не було набряку. Найвища поширеність набряку молочної залози спостерігалася через 6 міс (12,4%), а найнижча – через 18 міс (5,5%) після початку променевої терапії.

За даними кількох досліджень, поширеність набряку молочних залоз після органозберігального лікування коливалася в широкому діапазоні – 10–90% (H. Verbelen et al., 2014). Причиною такої гетерогенності є застосування різних методів оцінювання набряку молочних залоз і відсутність «золотого стандарту». Тому часто цей стан взагалі не діагностується та не лікується.

Таблица 2

Характеристики учасників дослідження, котрі перенесли органозберігальні операції та променевою терапію з приводу РМЗ з жовтня 2013 до жовтня 2016 р. (n=836)

Характеристика	n (%)
Неoad'ювантне системне лікування	
Відсутнє	699 (83)
Хіміотерапія	49 (6)
Хіміотерапія й імунотерапія	88 (11)
Онкопластична хірургія	
Так	92 (11)
Ні	396 (47)
Невідомо	348 (42)
Біопсія сторожового лімфатичного вузла	
Так	705 (84)
Ні	131 (16)
Дисекція аксиллярних лімфатичних вузлів	
Так	120 (14)
Ні	716 (86)
Стадія РМЗ	
Протокова карцинома <i>in situ</i>	102 (12)
T1	594 (71)
T2	133 (16)
≥T3	7 (1)
Променева терапія	
Локальне опромінення	656 (78)
Локорегіонарне опромінення	180 (22)
Додаткова доза опромінення на ложе пухлини	
Так	286 (34)
Ні	459 (55)
Невідомо	91 (11)
Ад'ювантна хіміотерапія	
Так	232 (28)
Ні	604 (72)
Ад'ювантна ендокринна терапія	
Так	656 (79)
Ні	180 (21)

Окрім вищезгаданого, набряк молочних залоз після органозберігального лікування оцінювали ще у 2 дослідженнях (H. Verbelen et al., 2014). В одному дослідженні взяли участь 100 пацієнок з РМЗ ранніх стадій, які отримували ад'ювантне часткове опромінення ураженої ділянки. Через 5 років після лікування у 9% жінок виник набряк молочної за-

Наявність набряку молочних залоз після перенесеної органозберігальної терапії (за результатами опитування пацієнток)

Інтервал	Набряк молочних залоз*	
	% (95% ДІ)	n/N
Базовий рівень**	12,0 (9,8–14,1)	100/836
3 міс	7,1 (5,3–8,8)	58/819
6 міс	12,4 (10,0–14,7)	96/777
12 міс	8,2 (6,1–10,2)	58/709
18 міс	5,5 (3,6–7,3)	33/601

*Наявність набряку встановлювалася за допомогою опитувальника EORTC BR23 (про відсутність набряку свідчила відповідь респондента «немає» або «ледь помітний», про наявність набряку свідчили відповіді від «незначний» до «дуже сильний»).

**Визначався після проведення органозберігальної операції, але перед променевою терапією. Вимірювання через 3 міс відбувалося після закінчення променевої терапії (але щонайменше через 2 міс після початку).

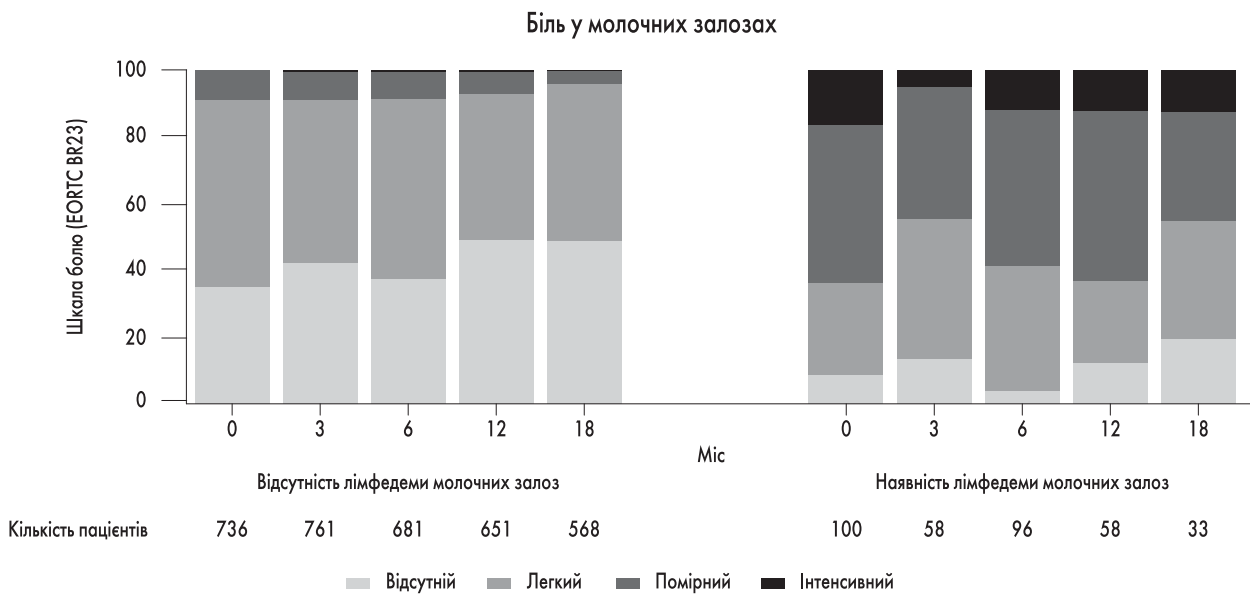


Рис. 1. Вплив лімфедми молочних залоз на інтенсивність болювого синдрому Young-Afat et al., 2019)

лози (S.C. Formenti et al., 2012). В іншому дослідженні спостерігали 131 пацієнтку після перенесеного органозберігального лікування РМЗ, з них 75% пацієнток повідомили про набряк молочних залоз протягом 60 міс (N. Adriaenssens et al., 2012).

У цьому дослідженні було виявлено шість факторів ризику виникнення набряку молочних залоз після органозберігального лікування: онкопластична хірургія, дисекція аксиллярних лімфатичних вузлів, великий розмір пухлини, локорегіонарна променева терапія, додаткове місцеве опромінення та ад'ювантна хіміотерапія. Великий розмір пухлини, додаткове місцеве опромінення та ад'ювантна хіміотерапія також були визначені як фактори ризику в інших дослідженнях, тоді як асоціація набряку молочної залози з дисекцією аксиллярних лімфатичних вузлів і локорегіонарною променевою терапією ще не виявлена у попередніх дослідженнях. Натомість біопсія сторожового лімфатичного вузла та ад'ювантна ендокринна терапія не збільшували ризик виникнення набряку молочної залози.

Це дослідження є першим, у якому вивчали зв'язок набряку молочних залоз і якості життя пацієнток з РМЗ і яке демонструє лікарям достовірні дані, що можуть бути використані для прийняття клінічних рішень.

Таким чином, віддалені наслідки специфічного лікування РМЗ (постмастектомічний набряк, лімфедема у ділянці

грудної клітки, молочних залоз) є не лише медичною, а й соціально-економічною проблемою, адже більшість жінок після перенесеного лікування з приводу РМЗ є працездатного віку. Незадоволеність зовнішнім виглядом, зниження якості життя зумовлює психологічний дискомфорт пацієнтки та її сім'ї.

Лікування

Лікування лімфедми включає хірургічні та консервативні методи. Хірургічні методи лікування лімфедми значно вдосконалено. Якщо раніше їх метою було зменшення об'єму кінцівок шляхом резекції, то сьогодні вони спрямовані на відновлення нормального лімфовідтоку завдяки реконструктивним операціям, зокрема з формуванням лімфатико-венозних та лімфолімфатичних анастомозів, колатеральних шляхів лімфовідтоку. Проте при веденні пацієнтів з лімфедмою після специфічного лікування з приводу РМЗ віддають перевагу консервативним методам.

Виділяють такі напрями консервативного лікування лімфедми після специфічного лікування РМЗ (А.Х. Гайдарова і соавт., 2016):

- механічні методи (лікувальна гімнастика, масаж, компресійна терапія, контроль за масою тіла, кінезіотерапія);
- фізичні методи (застосування фізичних факторів реабілітації — ампліпульс, електрофорез, електростиму-

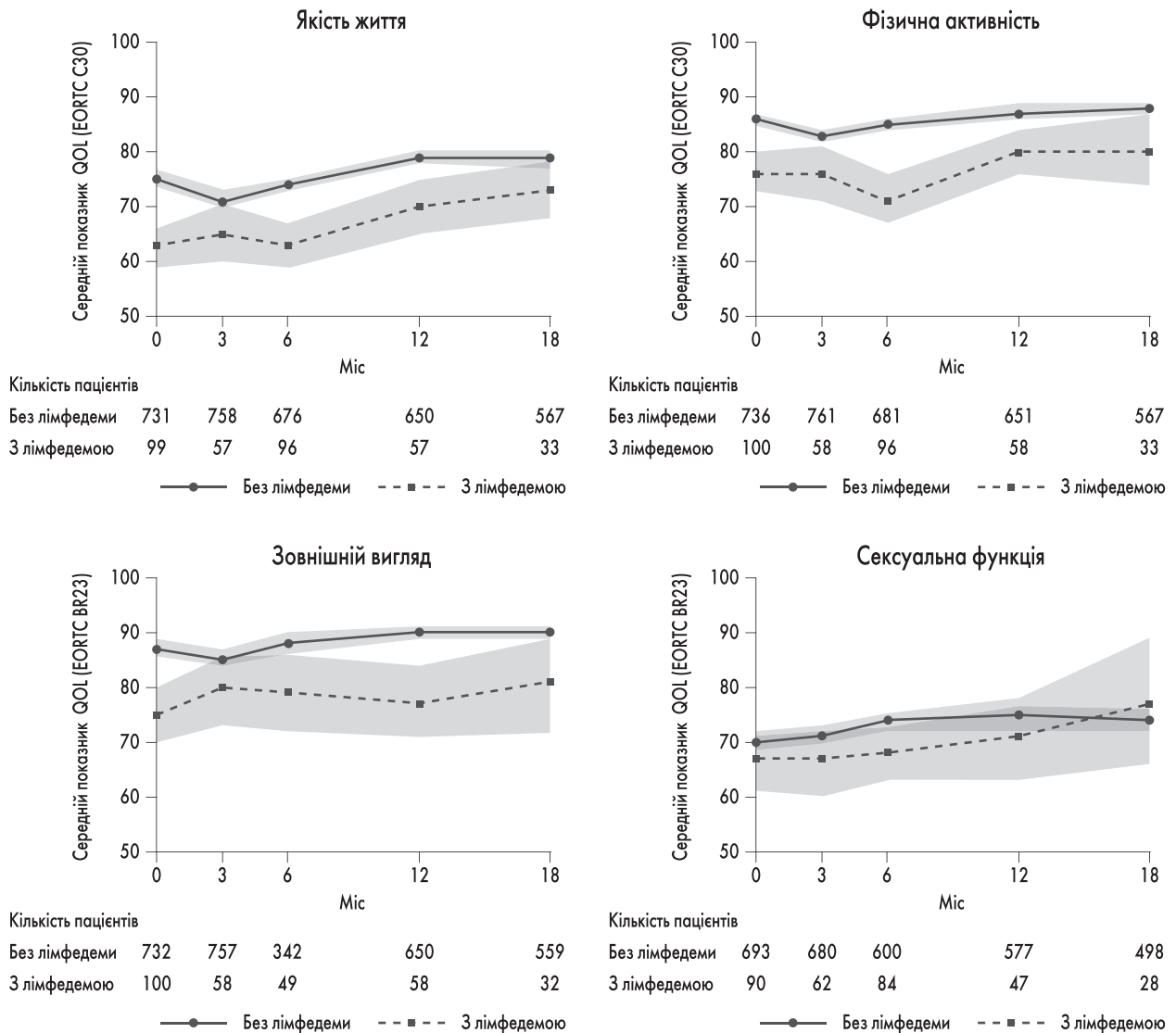


Рис. 2. Вплив лімфатичного набряку молочних залоз на різні аспекти якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, після проведення органозберігальної терапії з приводу РМЗ (D.A. Young-Afat et al., 2019)

ляція, пневмокомпресія, баротерапія, ультрафіолетове опромінення крові, бальнеотерапія);

- фармакотерапія.

При веденні пацієток з лімфедємою після перенесеного лікування з приводу РМЗ використовують комплексний підхід: одночасно застосовують механічні, фізичні та медикаментозні методи, а саме – лікарські засоби, що стимулюють лімфодренажну функцію та впливають на тонус вен. Ці ефекти забезпечують засоби на основі біофлавоноїду діосміну (Флебодія 600 мг*, Lab. Innotech International), що міститься в рослинах родини Rutaceae, особливо багато в оплодні цитрусових (F. Imam et al., 2015). У клінічних дослідженнях було встановлено, що діосмін зменшує біль і набряк за рахунок покращення лімфодренажу і підтримки мікроциркуляції (K.A. Lyseng-Williamson et al., 2003; I.V. Batchvarov et al., 2010). Він також підвищує опір капілярів, тонус судин

та еластичність вен і знижує капілярну фільтрацію та гіперпроникність (M. Perrin et al., 2011). Діосмін проявляє протизапальний ефект, пригнічуючи експресію прозапальних цитокінів за допомогою блокування активації шляхів NF- κ B (F. Imam et al., 2015).

Отже, сучасний підхід до ведення пацієнтів передбачає не лише усунення основного захворювання, а й забезпечення адекватної якості життя, психологічного комфорту та сприяння соціальної адаптації. У цьому контексті застосування засобів, які сприяють усуненню лімфедєми, є важливим напрямом терапії пацієток після перенесеного специфічного лікування РМЗ.

Підготувала Ілона Цюпа

УДК: 618.14-006.36/618.177

Морфологічні особливості ендо- та міометрія у пацієнток з лейоміомою матки і безплідністю

М.А. Флаксенберг

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук`янової НАМН України», м. Київ
Вінницький медичний університет МОЗ України

Мета дослідження: визначення морфофункціональних особливостей лейоматозних вузлів та ендометрія у жінок з лейоміомою матки і безплідністю для відновлення репродуктивної функції та профілактики рецидивів основного захворювання.

Матеріали та методи. З метою відновлення репродуктивної функції та профілактики рецидивів основного захворювання було визначено морфофункціональні особливості лейоматозних вузлів та ендометрія у жінок з лейоміомою матки та безплідністю. Досліджено 30 зразків лейоміоматозних вузлів та ендометрія, з яких 15 препаратів отримано від жінок з множинною лейоміомою матки та безплідністю і 15 зразків – від жінок з лейоміомою матки з ізольованою формою міоми матки.

Під час дослідження був застосований загальногістологічний метод із забарвленням препаратів гематоксиліном та еозиним і пікрофуксиним за ван Гізеном, а також використані імуногістохімічні методи.

Гістологічне дослідження ендометрія було проведене згідно із загальноприйнятим протоколом з урахуванням дня менструального циклу та критеріїв R.W. Noyes

Результати. Під час морфологічного дослідження лейоміоматозних вузлів у переважній більшості випадків встановлено наявність лейоміоми матки простого та клітинного типів або їхнє поєднання. У жінок з множинною лейоміомою матки переважала лейоміома простого типу (53,3%), а у пацієнток з ізольованою лейоміомою частіше виявляли ознаки клітинної лейоміоми матки (66,7%).

У 80,0% жінок з лейоміомою матки виявляли патологію ендометрія, таку, як залозисті та залозисто-фіброзні поліпи, просту і комплексну неатипову гіперплазію, що підтверджує теорію про єдині патогенетичні механізми виникнення гіперпластичних процесів жіночих статевих органів.

У 66,7% жінок з множинною лейоміомою виявлено ознаки хронічного ендометриту, що поглиблює патологічний процес і може справляти негативний вплив на реалізацію репродуктивної функції, зокрема у формі секреторної трансформації ендометрія та порушення імплантації бластоцисти. Це пояснює значно вищий відсоток безплідності саме у пацієнток даної групи.

Заключення. У жінок з порушенням репродуктивної функції, хворих на лейоміому матки, необхідно проводити дослідження рецептивності репродуктивних органів, а саме – ендометрія і лейоматозних вузлів. Це дасть можливість використовувати той чи інший метод лікування з метою відновлення репродуктивної функції і попередження рецидиву основного захворювання.

Ключові слова: безплідність, лейоміома матки, ендометрій, рецептивний апарат.

Morphological features of endo- and myometrium in patients with uterine leiomyoma and infertility

M.A. Flaksenberg

The objective: determination of morphofunctional features of leiomatous nodes and endometrium in women with uterine leiomyoma and infertility to restore reproductive function and prevent recurrence of the underlying disease.

Materials and methods. In order to restore reproductive function and prevent recurrence of the underlying disease, morphofunctional features of leiomatous nodes and endometrium in women with uterine leiomyoma and infertility were determined. Thirty samples of leiomyomatous nodes and endometrium were examined, among which 15 were obtained from women with multiple uterine leiomyoma and infertility and 15 samples from women with uterine leiomyoma with isolated uterine leiomyoma.

During the study, a general-histological method was used for staining with hematoxylin-eosin and picrofuxin by van Gizon, as well as immunohistochemical methods.

Histological examination of the endometrium was performed according to conventional protocol, taking into account the day of the menstrual cycle and R.W. Noyes criteria.

Results. In the morphological examination of leiomyomatous nodes in the vast majority of cases the presence of uterine leiomyomas of simple and cell types or their combination was established. In women with multiple uterine leiomyoma, simple-type leiomyoma (53.3%) was predominant, and in patients with isolated leiomyoma the signs of cellular uterine leiomyoma (66.7%) were more frequently found.

In 80.0% of women with uterine leiomyoma revealed pathology of the endometrium, such as glandular and glandular-fibrous polyps, simple and complex atypical endometrial hyperplasia, which confirms the theory about the only pathogenetic mechanisms of the emergence of hyperplastic processes of female organs.

In 66.7% of women with multiple leiomyomas, signs of chronic endometritis have been found, which exacerbates the pathological process and can have a negative impact on the reproductive function, such as secretory endometrial transformation and impaired blastocyst implantation, and explains a much higher percentage of infertility in the group.

Conclusion. In women with impaired reproductive function, patients with uterine leiomyoma, it is necessary to conduct a study of the receptivity of the reproductive organs, namely - the endometrium and leiomatous nodes. This will make it possible to use one or another method of treatment in order to restore reproductive function and prevent recurrence of the underlying disease.

Keywords: infertility, uterine leiomyoma, endometrium, receptive apparatus.

Морфологические особенности эндо- и миометрия у пациенток с лейомиомой матки и бесплодием

М.А. Флаксенберг

Цель исследования: определение морфофункциональных особенностей лейоматозных узлов и эндометрия у женщин с лейомиомой матки и бесплодием для восстановления репродуктивной функции и профилактики рецидивов основного заболевания.

Материалы и методы. С целью восстановления репродуктивной функции и профилактики рецидивов основного заболевания были определены морфофункциональные особенности лейоматозных узлов и эндометрия у женщин с лейомиомой матки и бесплодием. Исследо-

вано 30 образцов лейомиоматозных узлов и эндометрия, из которых 15 препаратов получено от женщин с множественной лейомиомой матки и бесплодием и 15 образцов – от женщин с лейомиомой матки с изолированной формой миомы матки.

В ходе исследования был применен общегистологический метод с окрашиванием препаратов гематоксилином и еозином и пикрофуксином по ван Гизону, а также использованы иммуногистохимические методы.

Гистологическое исследование эндометрия было проведено согласно общепринятому протоколу с учетом дня менструального цикла и критериев R.W. Noyes.

Результаты. При морфологическом исследовании лейомиоматозных узлов в большинстве случаев установлено наличие миомы матки простого и клеточного типов или их сочетание. У женщин с множественной лейомиомой матки преобладала лейомиома простого типа (53,3%), а у пациенток с изолированной лейомиомой чаще проявлялись признаки клеточной миомы матки (66,7%).

У 80,0% женщин с лейомиомой матки выявляли патологию эндометрия, такую, как железистые и железисто-фиброзные полипы, простую и комплексную неатипичную гиперплазию, что подтверждает теорию о единых патогенетических механизмах возникновения гиперпластических процессов женских половых органов.

У 66,7% женщин с множественной лейомиомой выявлены признаки хронического эндометрита, что усугубляет патологический процесс и может иметь негативное влияние на реализацию репродуктивной функции, в частности, в форме секреторной трансформации эндометрия и нарушения имплантации бластоцисты. Это и объясняет значительно более высокий процент бесплодия именно у пациенток данной группы.

Заключение. У женщин с нарушением репродуктивной функции, больных лейомиомой матки, необходимо проводить исследования рецептивности репродуктивных органов, а именно – эндометрия и лейомиоматозных узлов. Это даст возможность использовать тот или иной метод лечения с целью восстановления репродуктивной функции и предупреждения рецидива основного заболевания.

Ключевые слова: бесплодие, лейомиома матки, эндометрий, рецептивный аппарат.

Лейомиома матки належить до найбільш поширених доброякісних пухлин жіночих статевих органів. У структурі гінекологічної захворюваності лейомиома матки посідає друге місце після запальних процесів статевих органів, її реєструють у всі вікові періоди і виявляють у 20–77% жінок з постійною тенденцією до підвищення частоти, незважаючи на розроблення нових методів лікування та профілактики [1–5].

За даними зарубіжних авторів, середня поширеність лейомиоми матки становить близько 30% [6,7]. Результати патологоанатомічних досліджень свідчать про те, що частота лейомиоми матки є ще вищою і досягає 85% [8–10].

Поширеність лейомиоми матки збільшується з віком жінки. У 20–30% випадків виявлення лейомиоми матки спостерігалось у жінок репродуктивного віку, у 40% – у жінок від 40 років до 50 років. Це найпоширеніша пухлина матки серед жінок пізнього репродуктивного (35–45 років) і перименопаузального (46–55 років) віку. В останні роки відзначається чітка тенденція до підвищення частоти лейомиоми матки у жінок молодого віку. Середній вік виявлення захворювання становить 32–33 роки [3, 11–15].

Пік захворюваності припадає на найбільш соціально активний період життя жінки, що зумовлює значущість цієї серйозної медико-соціальної проблеми і привертає до даної патології увагу вчених і практичних лікарів усього світу [16–19].

Збільшується також кількість вагітних з лейомиомою матки або жінок з лейомиомою матки, які планують вагітність. Останнє ставить питання про уточнення ранньої діагностики і тактики ведення хворих на лейомиому матки поза вагітністю [20, 21].

У процесі розвитку лейомиоми матки беруть участь безліч різноманітних факторів, що і пояснює настільки значне її поширення і різноманітність самої пухлини, як за морфогістохімічними особливостями, розташуванням, кількістю вузлів і характером їхнього росту, так і за клінічними проявами [12, 22].

У хворих з лейомиомою матки до часу виявлення пухлини репродуктивна функція зазвичай не порушена, проте сьогодні з'явився окремий контингент пациенток, до якого входять молоді жінки зі швидким ростом пухлини і відсутністю вагітності в анамнезі. Постійний інтерес до даної проблеми зумовлений високою значущістю лейомиоми матки серед причин безплідності. На сьогодні, за різними оцінками, лейомиома матки може асоціюватися з безплідністю у 5–10% пациенток і бути єдиною причиною безплідності в 1–3% хворих [23, 24].

При імуногістохімічному дослідженні біоптатів ендометрія пациенток з лейомиомою матки і безплідністю відзначається дисбаланс між рецепторами до стероїдних гормонів за рахунок підвищення рівня прогестеронових рецепторів і

зниження рівня естрогенових рецепторів і, як наслідок, порушення індексу співвідношення прогестеронових і естрогенових рецепторів, а також зниження експресії лейкозінгібуючого фактора. Це призводить як до порушення рецептивності ендометрія, так і до росту вузлів міоми, що може свідчити про спільність механізмів патогенезу цих захворювань [25].

Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених вивченню преморбідного фону, патогенезу, діагностики та лікування лейомиоми матки, багато питань залишаються неуроченими, трактування отриманих результатів неоднозначним і навіть суперечливим. До сьогодні немає чіткого уявлення про механізми розвитку доброякісного пухлинного процесу в міометрії. Також відсутні чіткі та надійні критерії, що дозволяють своєчасно діагностувати і прогнозувати темп і характер росту лейомиоми матки. Розроблення таких критеріїв дасть можливість правильно вибрати тактику ведення хворих [12, 26].

Мета дослідження: визначення морфофункціональних особливостей лейомиоматозних вузлів та ендометрія у жінок з лейомиомою матки і безплідністю для відновлення репродуктивної функції та профілактики рецидивів основного захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було досліджено 30 зразків лейомиоматозних вузлів та ендометрія, з яких 15 препаратів отримано від жінок з множинною лейомиомою матки та безплідністю (1-а група, основна) та 15 зразків – від жінок з лейомиомою матки з ізольованою формою міоми матки (2-а група, порівняння).

Під час дослідження був застосований загальногістологічний метод із зафарбовуванням препаратів гематоксилином та еозином і пикрофуксином за ван Гізонам, а також використані імуногістохімічні методи.

Гістологічне дослідження ендометрія було проведене згідно із загальноприйнятим протоколом з урахуванням дня менструального циклу та критеріїв R.W. Noyes:

- а) мітози у клітинах епітелію залоз та строми ендометрія;
- б) наявність вакуолів в епітелії залоз;
- в) секретія у залозах ендометрія;
- г) діаметр просвіту залоз;
- д) псевдостратифікація епітелію залоз;
- е) характер епітелію залоз;
- ж) наявність та характеристика спіралеподібних артерій;
- к) набряк строми ендометрія;
- л) наявність чи відсутність лімфоцитів у стромі ендометрія.

При трактуванні гіперпластичних процесів ендометрія було використано другу редакцію класифікації пухлин жіно-

Морфологічні особливості різних типів лейоміом в обстежених жінок

Група обстежених жінок	Усього випадків	Гладком'язова сполучнотканинна форма	Змішана форма	Міоми з дистрофічними та некротичними вогнищами
1-а	7	4	3	1
2-а	10	3	4	5

чої статеві системи ВООЗ 1994 року затвердження, згідно з якою гіперплазія ендометрія поділяється на просту та комплексну (складну) неатипову гіперплазію, а також просту та комплексну (складну) гіперплазію із атипією.

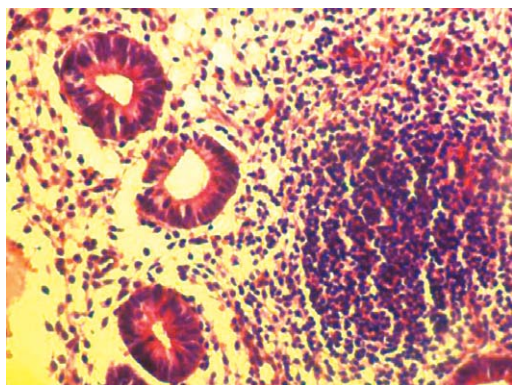
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час гістологічного дослідження лейоміоматозних вузлів від жінок з множинною лейоміомою у більшості випадків спостерігали наявність лейоміоми простого та клітинного типів. Так, більше ніж у половини жінок (8 хворих – 53,3%) з множинною лейоміомою виявляли просту лейоміому матки, тоді як серед жінок з ізольованою лейоміомою проста лейоміома матки спостерігалась у 5 пацієнок, що становило 33,3%. Проста лейоміома була утворена пучками витягнутих веретеноподібних клітин з невираженою еозинофільною цитоплазмою та округлим або витягнутим ядром. Гладком'язові клітини були розділені різною кількістю колагену. Кількість та діаметр судин у стромі простих лейоміом були різноманітними. Мітози відсутні.

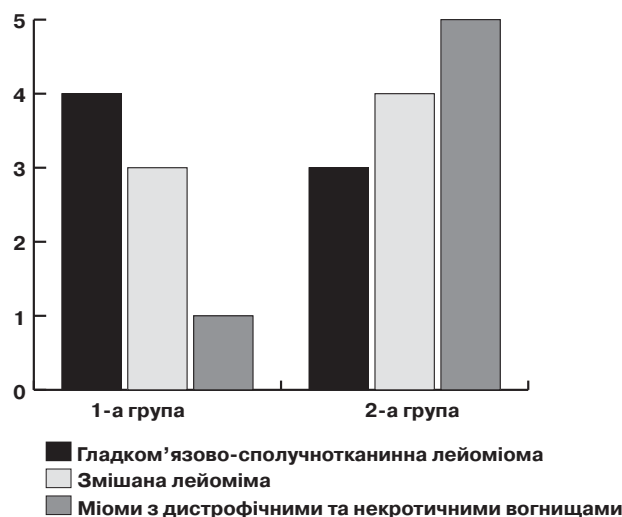
При гістологічному дослідженні лейоміоматозних вузлів у 6 (39,9%) жінок основної групи та у 5 (33,3%) пацієнок групи порівняння крім ознак простої міоми визначали вогнища клітинної, які характеризувалися надзвичайно розвинутою клітинною структурою. Ядра клітин були відносно уніформні, відсутня ядерна атипія, мітози виявляли рідко, у судинах відзначали потовщення стінки.

Клітинну міому матки частіше реєстрували у пацієнок 2-ї групи з ізольованою лейоміомою матки, а саме – у кожній п'ятої жінки (3 жінок – 20,0%). При множинній формі лейоміоми клітинну міому виявлено тільки в 1 пацієнтки, що становило 6,7%. Також в 1 (6,7%) пацієнтки 2-ї групи було виявлено епітеліоїдну міому матки і ще в 1 (6,7%) жінки – судинну.

Під час проведення аналізу морфологічних особливостей нодулярних лейоміом виявлені їхні різні типи (таблиця). При цьому зафіксовано переважання сполучнотканинних лейоміом та змішаного типу. Змішані лейоміоми – це сполучнотканинно-гладком'язові з вогнищами клітинних структур. Виключно клітинних лейоміом у досліджуваних групах не виявлено.



Мал. 2. Пацієнтка Х. Морфологічні ознаки хронічного ендометриту. Виразена вогнищева лімфо-плазмоцитарна інфільтрація стромі ендометрія. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200

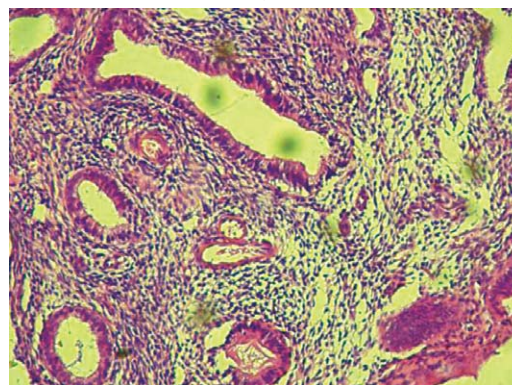


Мал. 1. Морфологічні особливості різних типів лейоміом у жінок досліджуваних груп

Аналіз гістологічних особливостей лейоміом матки у жінок 1-ї та 2-ї груп дослідження виявив наявність гладком'язово-сполучнотканинних та змішаних типів (мал. 1), які спостерігали з однаковою частотою в обох групах досліджування.

Майже у всіх хворих з лейоміомою матки, а саме – у 93,3% пацієнок основної групи та у 93,3% хворих групи порівняння, виявлено патологію ендометрія у формі хронічного ендометриту, поліпів ендометрія, простої та комплексної неатипової гіперплазії вогнищевого або поширеного характеру, відставання розвитку ендометрія від хронологічного дня менструального циклу.

Найчастіше у пацієнок з множинною лейоміомою виявляли хронічний ендометрит – 10 жінок, що становило 66,7%. За наявності морфологічних ознак хронічного ендометриту в ендометрії спостерігалась виражена лімфо-плазмоцитарна інфільтрація стромі різних ступенів поширеності, місцями –



Мал. 3. Пацієнтка В. Фрагмент залозистого поліпа ендометрія. Фіброваскулярне ядро, лімфоцитарна інфільтрація стромі та хаотично розташовані залозисті структури. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 100

із формуванням фолікулів, інтраепітеліальна лімфоцитарна інфільтрація епітелію залоз, проліферація судин, нерівномірне розташування залоз із фокусами простої гіперплазії, ділянками фіброзної стромы з відсутністю залозистих структур (мал. 2).

Залозисто-фіброзні та залозисті поліпи ендометрія було виявлено у 4 (26,6%) жінок з множинною лейоміомою у більшості випадків у поєднанні із морфологічними ознаками хронічного ендометриту, а також у 9 (60,0%) жінок з групи порівняння (мал. 3).

Залози у поліпах розташовувались нерівномірно, невпорядковано, мали різну форму та розмір, строма з явищами дифузного нерівномірного фіброзу, вогнищами скучення лімфоцитів, з поодинокими плазмочитами. Просвіт частини залоз був вузький, інших – розширений і навіть кістоподібно розширений, деякі залози мали пилкоподібну звивисту форму.

Залозисті структури вистлані високим призматичним епітелієм проліферативного типу, а в кістоподібних залозах епітелій мав сплюснену форму. Фіброваскулярне ядро поліпів містило фіброзні та гладком'язові волокна. Залози були розташовані невпорядковано та витягнуті відповідно до форми ніжки поліпів. Кровоносні судини у ніжці поліпів мали склерозовані, потовщені стінки, а в основі поліпів утворювали клубки.

Досить часто у жінок з лейоміомою матки під час дослідження ендометрія виявляли морфологічні ознаки простої або комплексної неатипової гіперплазії (80,0% випадків у 1-й групі та 95,0% – у 2-й групі). Проста неатипова гіперплазія ендометрія характеризувалася збільшеною кількістю нерівномірно розташованих залоз, добре розвинутою та гіперплазованою цитогенною стромою. Залози різноманітні за кількістю та формою, частина їх кістоподібно трансформована.

Вистілка їх представлена високим призматичним епітелієм з багаторядово розташованими ядрами та чітко окресленим апікальним краєм клітин. Ядра овальні або дещо витягнуті, багаті на хроматин, без ознак атипії. Цитоплазма епітеліальних клітин базофільна, але спостерігались клітини, які мали світлу прозору цитоплазму. Стромальні клітини дещо збільшені в об'ємі, їхня цитоплазма ацидофільна. У клітинах залоз і стромы відзначали помірну мітотичну активність.

Морфологічними ознаками комплексної неатипової гіперплазії ендометрія були: щільне розташування залоз, які мали неправильну форму, часто звивистої конфігурації, виражена багаторядність епітелію, наявність «подушок»-проліферативів, порушення балансу між проліферацією залоз та стромы.

Невідповідність розвитку ендометрія хронологічному дню менструального циклу, а саме – його відставання у дозріванні, дисхроноз залоз і стромы відзначали у 3 (20,0%) жінок

1-ї групи та у 3 (20,0%) хворих групи порівняння. При цьому залозисті структури були з ознаками відставання від хронологічного дня менструального циклу, залози мали нерівномірний діаметр та менш звивисту конфігурацію. Епітеліальні клітини – циліндричного типу з поодинокими мітозами, наявністю вакуолів. Ознаки повноцінної, інтралюмінальної секреції не спостерігались, однак поодинокі залози ендометрія містили секрет. У строми ендометрія при цьому спостерігалось зниження інтенсивності набряку, який був вогнищевим, а іноді відсутнім.

Отже, за даними, що були отримані у результаті дослідження структурних особливостей лейоміоматозних вузлів та ендометрія у жінок з множинною формою лейоміоми матки, виявлено наявність патологічних змін у структурах ендометрія у формі морфологічних ознак хронічного ендометриту, поліпів ендометрія, простої та комплексної неатипової гіперплазії ендометрія, невідповідності розвитку ендометрія хронологічному дню менструального циклу, які можуть справляти негативний вплив на імплантацію бластоцисти чи провокувати невиношування вагітності й призводити до репродуктивних втрат.

ВИСНОВКИ

Під час морфологічного дослідження лейоміоматозних вузлів у переважній більшості випадків встановлено наявність лейоміоми матки простого та клітинного типів або їхнє поєднання. У жінок з множинною лейоміомою матки переважала лейоміома простого типу (53,3%), а у пацієток з ізольованою лейоміомою частіше виявляли ознаки клітинної лейоміоми матки (66,7%).

У 80,0% жінок з лейоміомою матки фіксували патологію ендометрія, таку, як залозисті та залозисто-фіброзні поліпи, просту і комплексну неатипову гіперплазію ендометрія, що підтверджує теорію про єдині патогенетичні механізми виникнення гіперпластичних процесів жіночих статевих органів.

У 66,7% жінок з множинною лейоміомою виявлено ознаки хронічного ендометриту, що поглиблює патологічний процес і може справляти негативний вплив на реалізацію репродуктивної функції, зокрема у формі секреторної трансформації ендометрія та порушення імплантації бластоцисти. Це пояснює значно вищий відсоток безплідності саме у пацієток даної групи.

Вважаємо, що у жінок з порушенням репродуктивної функції, хворих на лейоміому матки, необхідно проводити дослідження рецетивності репродуктивних органів, а саме – ендометрія і лейоміоматозних вузлів. Це дасть можливість використовувати той чи інший метод лікування з метою відновлення репродуктивної функції і попередження рецидиву основного захворювання.

Сведения об авторе

Флаксенберг Майя Аркадьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (0382) 65-76-81, (097) 499-06-86. E-mail: flaksembereg.maja@gmail.com
orcid.org/0000-0002-7419-0180

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Доброкачественные заболевания матки / [Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А.]. – М: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2011. – 288 с.
2. Mohammad Ezzi. Management of uterine fibroids in the patient pursuing assisted reproductive technologies / Mohammad Ezzi, John M. Norian, James H. Segars // Women's Health. – 2009. – Vol. 5, No 4. – P. 413–421.
3. Ищенко А.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / Ищенко А.И., Ботвин М.А., Ланчинский В.И. – М.: Издательский дом Видар-М, 2010. – 244 с.
4. Тихомиров А.Л. Новые возможности патогенетической терапии миомы матки / А.Л. Тихомиров // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 67–69.
5. Савицкий Г.А. Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. – 3-е изд. – СПб.: Элби-СПб, 2003. – 236 с.
6. Азиев О.В. Оценка сексуальной функции после лапароскопической гистерэктомии / О.В. Азиев, Е.О. Сазонова // Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней. – М., 2001. – С. 100–101.
7. Вишляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е.М. Вишляева. – М.: МЕД пресс-информ, 2004. – 400 с.
8. Бреусенко Г.В. Гладкие миоциты миометрия в периоды его ускоренного роста в пренатальном онтогенезе, при беременности и миоме матки: Дисс. ... канд. мед. наук / Г.В. Бреусенко. – Иваново, 2003. – 175 с.

9. Пути оптимизации органосохраняющей терапии лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, И.В. Альтман [и др.] // *Международ. Эндокринолог. журнал.* – 2006. – № 3 (5). – С. 10–13.
10. Cramer S.F. Epidemiology of uterine leiomyomas. With an etiologic hypothesis / S.F. Cramer, J.A. Hoisznny // *J.Reprod. Med.* – 1995. – Vol. 40. – P. 595–600.
11. Ашрафян Л.А. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез) / Л.А. Ашрафян, В.И. Киселев. – М.: «Димитрейд График Групп», 2007. – 216 с.
12. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / И.С. Сидорова. – М.: МИА, 2003. – 256 с.
13. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е.М. Вихляевой. – [3-е изд., доп.]. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 784 с.
14. Сидорова И.С. Цветовое доплеровское картирование у больных с миомой матки / И.С. Сидорова, И.Н. Капустина, С.А. Левакова // *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.* – 1999. – Т. 7, № 4. – С. 308–311.
15. Комплексное консервативное лечение больных с умеренной железодефицитной анемией на фоне меноррагии с применением Сидерала / Л.Г. Созаева, В.М. Заборский, Ю.Е. Кижаяев, Т.Н. Полетова // *Акушерство и гинекология.* – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 93–95.
16. Баканова А.Р. Оптимизация выбора противорецидивной терапии после хирургического лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста: новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: материалы конгресса / А.Р. Баканова. – Москва, 2010. – С. 129–130.
17. Кулакова В.И. Новые подходы к лечению миомы матки. Мнение эксперта / В.И. Кулакова // *Проблемы репродукции.* – 2014. – № 2. – С. 57–58.
18. Тихомиров А.Л. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2004. – Т. 3, № 6. – С. 62–68.
19. Taran F.A. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy / F.A. Taran, E.A. Stewart, S. Brucker // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2013, Sep. – № 73 (9). – P. 924–931.
20. Миома матки и миомэктомия / Линде В.А., Волков Н.Н., Добровольский М.С. и др.]. – М.: SweetGroup, 2010. – 94 с.
21. Краснополский В.И. Репродуктивные проблемы оперированной матки / Краснополский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н. – М.: Миклош, 2008. – 160 с.
22. Clinical practice guide-lines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before meno-pause / Marret H. [et al.] // *Eur J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 152. – P. 133–137.
23. Лебедев В.А. Спорные и нерешенные вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода / В.А. Лебедев, А.И. Давыдов, В.М. Пашков // *Трудный пациент.* – 2013. – № 11 (8–9). – С. 14–19.
24. Bendifallah S. Myomectomy for infertile women: the role of surgery / S. Bendifallah, J.L. Brun, H.J. Fernandez // *Gynecol Obstet Biol Reprod.* – 2011. – N 40 (8). – P. 885–901.
25. Рецептивность эндометрия у женщин с миомой матки / Е.А. Коган, С.И. Аскольская, П.Н. [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2012. – № 8 (2). – С. 42–48.
26. Тихомиров А.Л. Патогенетическое обоснование ранней диагностики, лечения и профилактики миомы матки: дисс. д-ра мед. наук / А.Л. Тихомиров. – М., 2000. – С. 26–28.

Статья поступила в редакцию 13.04.2020

Вплив мікробіому на репродуктивну функцію жінки

М.Й. Малачинська^{1,2}, Н.С. Вереснюк^{1,2}

¹КНП Львівської обласної ради «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення»

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Взаємозв'язок між мікробіомом та системою репродуктивних органів є складним функціонуючим механізмом, який продовжує бути предметом вивчення багатьох сучасних досліджень. Мікробіом репродуктивної сфери відіграє важливу роль у настанні та виношуванні вагітності, частоті живонароджень, впливає на результат допоміжних репродуктивних технологій тощо. Дане дослідження обґрунтовує доцільність використання мультиштамового пробіотика у комплексному лікуванні пацієнток із безплідністю.

Мета дослідження: оцінювання ефективності призначення мультиштамового пробіотика пацієнткам із безплідністю.

Матеріали та методи. Під спостереженням у період з 2017 до 2020 року знаходились 94 пацієнтки з безплідністю. Вік жінок коливався від 22 до 35 років. Усі учасниці основної групи, до якої увійшли 64 пацієнтки, протягом одного місяця перед плануванням вагітності вживали мультиштамовий пробіотик, до складу якого входило 5 штамів бактерій, по 1 капсулі один раз на добу під час їди. До групи порівняння увійшли 30 жінок з безплідністю, які не вживали жодних пробіотиків.

Результати. Аналізуючи результати дослідження стану біоценозу піхви в обстежених жінок, нормоценоз було встановлено у 33 (35,1%) пацієнток. Бактеріальний вагіноз діагностували майже у кожній четвертій пацієнтки (23,4%), у кожній третій жінки (30,9%) – проміжний тип мазка, ще у 10,6% пацієнток діагностували неспецифічний вагініт. Серед пацієнток основної групи вагітність настала у 21 жінки, що становило 32,8%. У той самий час у групі порівняння завагітніли 4 (13,3%) пацієнтки, з яких одна – після ВМІ і ще одна – внаслідок ЗІВ ($p < 0,05$). У жодної жінки основної групи не було відзначено побічних ефектів вживання препарату.

Заключення. Частота настання вагітності у пацієнток із безплідністю, які на прегравідарному етапі використовували мультиштамовий пробіотик, становила 32,8%. Застосування мультиштамового пробіотика підвищує частоту імплантації у пацієнток із безплідністю ($p = 0,0464$), однак потрібні додаткові дослідження з даної тематики.

Ключові слова: мікробіом, лактобактерії, безплідність, вагітність.

Influence of microbiome on a woman's reproductive function

M. Malachynska, N. Veresniuk

The interplay between the microbiome and the reproductive organ system is a complex functioning mechanism that continues to be the subject of much contemporary research. The microbiome of the reproductive sphere plays an important role in the onset and delivery of pregnancy, the frequency of live births, influences the result of assisted reproductive technologies and the like. This study substantiates the feasibility of using a multi-strain probiotic in the complex treatment of infertile patients.

The objective: to investigate the efficacy of administering a multi-strain probiotic to patients with infertility.

Materials and methods. Under our observation, from 2017 to 2020, there were 94 patients with infertility. The age of women ranged from 22 to 35 years. All participants in the main group, 64 patients, received a multi-strain probiotic, which included 5 strains of bacteria, 1 capsule once a day during meals, for 1 month before planning the pregnancy. The comparison group consisted of 30 women with infertility who did not take any probiotics.

Results. Analyzing the results of vaginal biocenosis examination in the examined women, normocenosis was established in 33 (35.1%) patients. Bacterial vaginosis occurred in almost every fourth patient (23.4%), every third woman (30.9%) had an intermediate type of smear, and 10.6% of patients were diagnosed with nonspecific colpitis. Among the patients in the main group, pregnancy occurred in 21 women, accounting for 32.8%. At the same time, 4 patients (13.3%) became pregnant in the comparison group, one of whom was after intrauterine insemination and another was due to IVF ($p < 0,5$). No women of the main group were observed side effects of the drug.

Conclusion. The incidence of pregnancy in infertile patients who used a multisystem probiotic at the pre-gravid stage was 32.8%. The use of a multi-strain probiotic increases the incidence of implantation in infertile patients ($p = 0.0464$), however, more research is needed on this topic.

Keywords: microbiome, lactobacillus, infertility, pregnancy.

Влияние микробиома на репродуктивную функцию женщины

М.Й. Малачинская, Н.С. Вереснюк

Взаимосвязь между микробиомом и системой репродуктивных органов является сложным функционирующим механизмом, который продолжает быть предметом изучения многих современных исследований. Микробиом репродуктивной сферы играет важную роль в наступлении и вынашивании беременности, частоте живорождений, влияет на результат вспомогательных репродуктивных технологий. Данное исследование обосновывает целесообразность использования мультиштамового пробиотика в комплексном лечении пациенток с бесплодием.

Цель исследования: оценка эффективности назначения мультиштамового пробиотика пациенткам с бесплодием.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением в период с 2017 по 2020 год находились 94 пациентки с бесплодием. Возраст женщин колебался от 22 до 35 лет. Все участницы основной группы, в которую вошли 64 пациентки, в течение одного месяца перед планированием беременности принимали мультиштамовый пробиотик, в состав которого входило 5 штаммов бактерий, по 1 капсуле один раз в сутки во время еды. В группу сравнения вошли 30 женщин с бесплодием, которые не принимали никаких пробиотиков.

Результаты. Анализируя результаты исследования состояния биоценоза влагалища у обследованных женщин, нормоценоз был установлен у 33 (35,1%) пациенток. Бактериальный вагиноз диагностировали почти у каждой четвертой пациентки (23,4%), у каждой третьей женщины (30,9%) – промежуточный тип мазка, еще у 10,6% пациенток диагностировали неспецифический вагинит. Среди пациенток основной группы беременность наступила у 21 женщины, что составило 32,8%. В то же время в группе сравнения забеременели 4 (13,3%) пациентки, из которых одна – после ВМИ и еще одна – в результате ЭКО ($p < 0,05$). Ни у одной больной основной группы не было отмечено побочных эффектов препарата.

Заключение. Частота наступления беременности у пациенток с бесплодием, которые на прегравидарном этапе использовали мультиштамовый пробиотик, составила 32,8%. Применение мультиштамового пробиотика повышает частоту имплантации у пациенток с бесплодием ($p = 0,0464$), однако требуются дополнительные исследования по данной тематике.

Ключевые слова: микробиом, лактобактерии, бесплодие, беременность.

Загальновідомо, що організм людини є складною і водночас збалансованою автономною системою. Здоров'я, соматичне та психічне, залежить від багатьох екзогенних та ендогенних чинників, зокрема, від спільноти мікроорганізмів у нашому організмі: грибів, еубактерій, архей та вірусів.

У 2008 році у США розпочався проєкт «Мікробіом людини», метою якого було дослідити мікрофлору людини та її вплив на розвиток різноманітних патологій [6]. У проєкті взяли участь 300 здорових волонтерів. Чоловіки та жінки надали зразки проб з різних систем: ротової порожнини, травного, уrogenітального тракту, шкіри тощо. Загалом було зібрано та проаналізовано 4788 зразків. Дослідження проводили методом ДНК-секвенування – визначення нуклеотидної послідовності ДНК-набору і генів всіх мікроорганізмів, що знаходяться у зразку. Перші результати були опубліковані у 2012 році. Вони вперше дозволили зрозуміти взаємозв'язки між мікробіомом та клінічними параметрами, які лежать в основі індивідуальної варіації. Результати виявилися надзвичайно цікавими та перспективними для подальших досліджень. Дана проблема продовжує залишатись актуальною на сучасному етапі розвитку науки.

Кількість мікроорганізмів у людському організмі у 10 разів перевищує кількість клітин, з яких він складається, і становить 100 трильйонів одиниць. Сукупний геном мікроорганізмів-симбіонтів на 1000 генів більший за геном людини. Незважаючи на малий розмір, бактеріальна маса людського організму становить у середньому 1–3% маси тіла людини.

На склад мікробіоти впливають такі важливі чинники, як раціон, паління, вік, індекс маси тіла, концентрація гемоглобіну та еритроцитів у крові, вживання антибіотиків тощо [3].

Результати сучасних досліджень довели, що від стану мікробіоти залежить якість здоров'я людини. Відомо, що мікрофлора продукує низку життєво необхідних вітамінів, які не синтезуються у людському організмі, бере участь у процесі розщеплення їжі, «тренує» імунну систему господаря розпізнавати інфекційні агенти та продукує протизапальні речовини.

З'ясовано, що при деяких ендокринних захворюваннях – цукровому діабеті, метаболічному синдромі, ожирінні тощо мікробіом значно змінений, що ймовірно відкриває нові можливості для корекції ендокринних порушень.

Мікрофлора кишечника виробляє значну кількість різноманітних речовин, здатних проникати у кровотік і здійснювати вплив на віддалені органи та системи. Тому мікробіом називають «віртуальним ендокринним органом» [1, 2]. Він здатний виробляти наступні сигнальні речовини: серотонін, гамма-аміномасляну кислоту, гістамін, ацетилхолін, дофамін та норадреналін [1]. Важливу роль у регуляції активності імунної системи відіграють ліганди рецепторів вродженого та адаптивного імунітету, що синтезуються мікроорганізмами: флагелін, формілметіонінвмісні пептиди, ліпополісахарид, а також капсульні полісахариди, такі, як полісахарид *A Bacteroides fragilis* [11].

Як гінекологів, так і репродуктологів у першу чергу цікавить мікробіом жіночої репродуктивної сфери. Виявилось, що порожнина матки, маткові труби, поверхня яєчників не є повністю стерильними, як вважали раніше [4]. У репродуктивному тракті існує висхідний транспорт мікробіоти. Дійсно, коли 1–2 мл радіоактивно мічених макроагрегатів людського сироваткового альбуміну розміром, як сперматозоїд людини, поміщували у заднє склепіння піхви, у матці їх візуалізували вже через 2 хв [16].

Клініка Меїо (Рочестер) відома не тільки еталонною організацією роботи та історією розвитку, але й власними дослідженнями. Зокрема, американські вчені дослідили, що у пацієнток з гіперплазією та раком ендометрія спостерігаються значні зсуви у складі вагінальної мікрофлори та мікрофлори ендометрія. За даних порушень репродуктивного здоров'я

були виявлені такі мікроорганізми, як *Firmicutes* (*Anaerostipes*, *Dialister*, *Peptoniphilus*, *Ruminococcus* та *Anaerotruncus*), *Spirochaetes* (*Treponema*), *Actinobacteria* (*Atopobium*), *Bacteroidetes* (*Bacteroides* та *Porphyromonas*), а також *Proteobacteria* (*Arthospira*). Наявність *Atopobium vaginae* та *Porphyromonas sp.* асоціювалася з раком ендометрія, особливо при високих значеннях рН піхви (рН більше 4,5) [15].

Мікробіом репродуктивної сфери – це не просто скупчення вільно плаваючих бактерій. Доведено, що вони формують складні тривимірні решітки, які можуть бути багатопоровими та утворювати захисне зовнішнє покриття, яке складається з полісахариду, нуклеїнової кислоти та білка. Іноді ці біоплівки перешкоджають виявленню мікроорганізмів імунною системою та знижують ефективність антимікробного лікування [13]. Біоплівки зазвичай наявні у піхві, але можуть поширюватися у порожнину ендометрія та навіть вище, у маткові труби. Кінцевих висновків щодо ролі біоплівок у розвитку репродуктивних порушень не зроблено [13]. Однак вже зараз зрозуміло, що взаємозв'язок між мікробіомом та системою репродуктивних органів є більш складним, ніж проста присутність або відсутність різноманітних видів бактерій або навіть їхня відносна кількість.

Мікробіом також впливає на гаметогенез. Було доведено, що деякі бактерії можуть справляти негативний вплив на розвиток фолікулів та навіть пригнічувати реакцію на гонадотропін [4].

Впливає мікробіом і на результат застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). І. Moreno та співавтори у своєму дослідженні, яке стосувалося впливу ендометріальної мікробіоти на імплантацію, залежно від складу виділили два види мікробіоти в ендометріальній рідині: з переважанням лактобацилярної флори (*Lactobacillus spp.* більше 90%) та з нелактобацилярною флорою (менше 90% *Lactobacillus spp.* та більше 10% інших різноманітних мікроорганізмів). Під час аналізу спроб запліднення *in vitro* (ЗІВ) було виявлено, що у пацієнток з домінуванням лактобацил в ендометріальній мікробіоті спостерігалася вища частота імплантації та пологів, ніж у пацієнток з їхньою недостатністю, – 60,7% vs 23,1% ($P=0,02$) та 58,8% vs 6,7% ($P=0,002$) відповідно. Показники пролонгування вагітності, частота живонароджень також були вищими у пацієнток з переважанням лактобацил у порожнині матки. І навпаки, невіношування вагітності, порушення імплантації плідного яйця, мертвонародження частіше асоціювалися з нелактобацилярною мікрофлорою.

Отже, мікробіом ендометрія може визначати частоту імплантації та пологів у пацієнток із невдалими спробами ЗІВ [8]. Результати іншого дослідження мікрофлори ендометрія пацієнток з декількома невдалими спробами ЗІВ без видимої патології матки продемонстрували, що у цих жінок домінувала мікрофлора у формі *Bacteroides species* [14].

Крім мікробіому порожнини матки на успіх ДРТ впливає й мікрофлора піхви. Так, R.W. Нуман та співавтори виявили, що вагінальна мікробіота в день переносу ембріона впливає на успішну імплантацію та виношування вагітності. Найкращі результати знову ж таки були у жінок зі значним домінуванням лактобактерій [7]. Менше різноманіття бактерій корелює з більш високою вірогідністю народження здорової дитини. За іншими даними, бактеріальний вагіноз часто супроводжував безплідні пари та підвищував вірогідність доклінічних втрат вагітності, знижував частоту настання вагітності у пацієнток у групі ДРТ [5, 12]. При цьому саме наявність *Atopobium vaginae* та *Gardnerella vaginalis* пов'язують з низькою частотою настання вагітності.

Закордонні вчені дослідили мікробіологічний склад мікрофлори маткових труб, фімбрії, поверхні яєчників, ендометрія. У фолікулярній рідині було зафіксовано *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*

Демографічні характеристики обстежених пацієнток, $M \pm SD$

Характеристика	Клінічна група		p
	Основна, n=64	Порівняння, n=30	
Вік, роки	28,1±2,7	26,9±2,9	0,0528
Ріст, м	1,64±0,06	1,66±0,07	0,1568
Маса тіла, кг	59,9±8,1	61,1±7,8	0,4999
ІМТ, кг/м ²	22,3±2,8	21,6±2,6	0,2510
Вік менархе, роки	12,9±1,9	13,6±1,6	0,0840
Тривалість менструації, дні	4,6±1,2	5,1±1,1	0,0564
Тривалість менструального циклу, дні	28,9±4,1	29,6±3,8	0,4319
Тривалість безплідності, роки	3,8±1,8	2,9±1,6	0,0215

agalactiae, Staphylococcus spp., Streptococcus spp. Відзначено, що наявність Propionibacterium та Streptococcus у фолікулярній рідині супроводжувалася більш низькою частотою настання вагітності як у пацієнток з жіночим чинником безплідності, так і в умовно здорових жінок порівняно з пацієнтками, у яких домінуючим штамом були лактобактерії [9].

Знання щодо мікробіому порожнини матки та жіночої репродуктивної сфери у цілому наштовхують на цікаве запитання: чи можуть мікроорганізми впливати на імуноопосередковану здатність ендометрія приймати або ігнорувати запліднений ооцит? В умовах відсутності інфекційного чинника та стресу імунна відповідь, зумовлена роботою Т-хелперів (Th1/Th17), пригнічується для збільшення вірогідності імплантації [10]. Ця концепція базується на розумінні того, що місцевий імунітет порожнини матки здатний сенсифікуватися як до чужорідних сперматозоїдів, плацентарного трофобласта, так і до мікроорганізмів, що провокують інфекційний процес.

Отже, протягом останніх років отримано нові результати щодо мікробіоти репродуктивної системи жінки, у тому числі ті, які спростовують думку стосовно стерильності порожнини матки та маткових труб. Однак поки що нові дані не знайшли відображення у медичних стандартах інноваційних схем лікування репродуктивних порушень.

Мета дослідження: оцінювання ефективності та обґрунтування доцільності призначення мультиштамового пробіотика пацієнткам із безплідністю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на базі КНП ЛОР «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення» з 2017 по 2020 рік відповідно до стандартів біоетики. Дане дослідження було погоджене з етичним комітетом установи. Усі пацієнтки мали право брати участь або відмовитися від неї у будь-який час і повинні були підписати письмову згоду.

Критеріями виключення були:

- відсутність згоди на участь у дослідженні,
- підвищена чутливість до компонентів досліджуваного препарату,
- наявність захворювань, які передаються статевим шляхом (ЗПСШ),
- наявність виразки шлунка та дванадцятипалої кишки,
- злоякісні захворювання будь-якої локалізації.

Під спостереженням знаходились 94 пацієнтки з безплідністю. Вік жінок коливався від 22 до 35 років. Діагноз безплідності базувався на скаргах, анамнезі захворювання та життя, а також даних клініко-лабораторних та інструментальних обстежень, консультації терапевта та стоматолога. Усім жінкам визначали концентрації гонадотропних і статевих гормонів яєчників у сироватці крові на 2–5-й день менструального циклу. Пацієнтки були обстежені на інфекції, які передаються статевим шляхом.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза проводили з використанням трансабдомінального та трансвагінального датчика (GE Voluson E8 EXPERT, США) у режимі реального часу за стандартною методикою.

На 6–10-й день менструального циклу з метою виключення трубного фактора безплідності проводили гістеросальпінгографію, у якості контрастної речовини використовували 76% розчин урографіну. За необхідності у випадку супутньої гінекологічної патології (поліп тіла матки, гіперплазія ендометрія, аномалія розвитку матки, лейоміома матки із субмукозним розташуванням вузла тощо) у фолікулярну фазу проводили гістероскопію та/чи лапароскопію (Karl Storz, Німеччина).

Використовували рН-метрлю вагінального середовища за допомогою Citolab-тесту та оцінювання мікроскопії піхвових виділень, забарвлених за Грамом. Отримані результати характеризували як нормоценоз, проміжний тип, бактеріальний вагіноз та неспецифічний вагініт. Крім того, всім пацієнткам проводили мікробіологічне дослідження виділень із жіночих статевих органів із визначенням чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків. Матеріал для дослідження збирали із заднього склепіння піхви.

Усі учасниці основної групи, до якої увійшли 64 пацієнтки, протягом одного місяця перед плануванням вагітності вживали мультиштамовий пробіотик виробництва Fairhaven Health (США) по 1 капсулі на добу під час їди.

Одна капсула пробіотика містить 5 штамів бактерій:

- Lactobacillus rhamnosus – 2×10^9
- Lactobacillus reuteri – 2×10^9
- Lactobacillus acidophilus – 2×10^9
- Bifidobacterium lactis – 2×10^9
- Bifidobacterium longum – 2×10^9 .

Препарат виготовлений методом консервування – Freeze drying. Даний метод дозволяє зберегти специфічні властивості білків, запобігти їхній денатурації та зберегти початкові властивості живих пробіотичних штамів. Під час вживання 1 капсули жінка отримує 10 млрд бактерій. Час спостереження за пацієнтками після вживання препарату становив 9 міс.

До групи порівняння увійшли 30 жінок з безплідністю, які не вживали жодних пробіотиків.

Статистичне оброблення даних досліджень проводили на персональному комп'ютері з використанням програми STATISTICA 6.0 (Statsoft Inc., США). Результати даних виражали як середнє (M) \pm стандартне відхилення (SD). Для оцінювання достовірності різниць враховували критерій Стьюдента (t); відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток становив $27,2 \pm 2,8$ року. Тривалість безплідності коливалась від 1 до 6 років і становила у середньому $3,2 \pm 0,9$ року. Причому частка первинної безплідності

Таблиця 2

Гінекологічний анамнез обстежених пацієнок

Гінекологічна патологія	Клінічна група		p
	Основна, n=64	Порівняння, n=30	
	Абс. число, (%)	Абс. число, (%)	
Вагініт	18 (28,1)	7 (23,3)	0,6230
Бактеріальний вагіноз	12 (18,7)	7 (23,3)	0,6044
Хронічний ендометрит	6 (9,4)	2 (6,7)	0,6624
Хронічний сальпінгіт	5 (7,8)	1 (3,3)	0,4048
ЗПСШ	8 (12,5)	4 (13,3)	0,9137
CIN I-III ст.	5 (7,8)	2 (6,7)	0,8498
Поліп шийки матки	2 (3,1)	-	0,3297
Поліп тіла матки	5 (7,8)	1 (3,3)	0,4048
Лейоміома матки	10 (15,6)	3 (10,0)	0,4632
Аденоміоз	11 (17,2)	4 (13,3)	0,6303
Зовнішній генітальний ендометріоз	4 (6,3)	1 (3,3)	
Гіперплазія ендометрія	4 (6,3)	-	0,1599
СПКЯ	6 (9,4)	1 (3,3)	0,2939
Позаматкова вагітність	5 (7,8)	3 (10,0)	0,7215

Таблиця 3

Стан мікробіоти піхви в обстежених жінок, M±m

Вид мікроорганізму	Основна група, n=64	Група порівняння, n=30
	Абс. число (%)	Абс. число (%)
Lactobacillus spp.	64 (100)	30 (100)
Staphylococcus epidermidis	9 (14,1)	2 (6,7)
Staphylococcus aureus	5 (7,8)	3 (10,0)
Enterococcus faecalis	6 (9,4)	4 (13,3)
Streptococcus agalactiae	2 (3,1)	1 (3,3)
Escherichia coli	4 (6,3)	1 (3,3)
Atopobium vaginae	6 (9,4)	3 (10,0)
Gardnerella vaginalis	15 (23,4)	7 (23,3)
Candida albicans	12 (18,7)	6 (20,0)

становила 76,6%, вторинної – 23,4%. Середній індекс маси тіла обстежених пацієнок становив $22,6 \pm 2,4$, фізичний розвиток відповідав віковій нормі. Середній вік менархе – $13,8 \pm 1,8$ року. За тривалістю менструації та менструального циклу у більшості (89,4%) пацієнок відхилень не виявили. Початок статевого життя достовірно не відрізнявся у пацієнок груп спостереження і дорівнював у середньому $17,9 \pm 1,8$ року.

Як зазначено у табл. 1, хворі досліджуваних груп були подібні за віком, тривалістю менструації, віком менархе і тривалістю менструального циклу, а відмінності не були статистично значущими ($p > 0,05$). Однак тривалість безплідності була дещо довшою у пацієнок основної групи ($p < 0,05$).

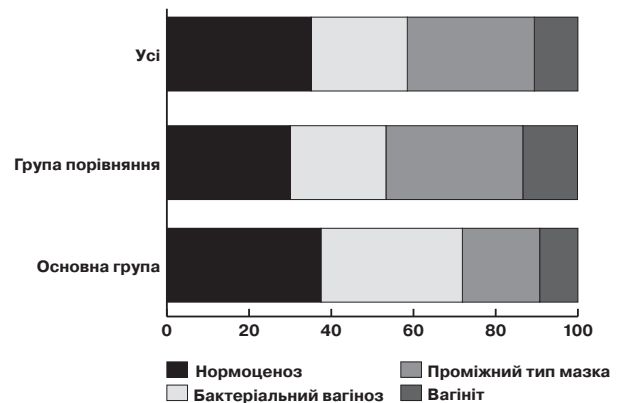
Серед перенесених раніше гінекологічних захворювань у пацієнок обох клінічних груп фіксували як запальні захворювання органів репродуктивної системи, дисгормональну гіперпроліферативну патологію, так і передракові захворювання шийки матки (табл. 2).

Достовірної різниці у частоті перенесених гінекологічних захворювань між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Слід відзначити, що у 6 (6,4%) обстежених пацієнок було діагностовано аномалії розвитку матки (однорога матка, неповна перегородка). Чотирьом жінкам з неповною матковою перегородкою було проведено гістероскопічну метропластику.

Із супутніх захворювань у 9 (9,6%) пацієнок діагностовано патологію травного тракту: в 1 (1,1%) жінки в анамнезі – хронічний ентероколіт, у 8 (8,5%) – хронічний гастрит у стадії ремісії. Крім того, в 1 (1,1%) пацієнтки виявлено пародонтит, у 9 (9,6%) – карієс зубів.

Середній показник АМГ в обстежених пацієнок стано-



Розподіл різних типів мазків серед обстежених жінок

вив $1,8 \pm 0,4$ нг/мл, середні рівні ФСГ та ЛГ становили відповідно $5,9 \pm 1,3$ мМО/мл та $6,8$ мМО/мл і суттєво не різнилися в обох групах ($p > 0,05$). Функціональну гіперпролактинемію частіше фіксували у пацієток основної групи – 15,6%, у групі порівняння – 6,7% ($p > 0,05$). Усі хворі з гіперпролактинемією отримували каберголін по 0,25 мг двічі на тиждень. Гіпотиреоз діагностовано у 7 (10,9%) пацієток основної групи та у 4 (13,3%) хворих групи порівняння, подальше лікування даної категорії жінок проводили спільно з ендокринологом.

Аналізуючи результати обстеження стану біоценозу піхви в обстежених жінок, нормоценоз було встановлено у 33 (35,1%) пацієток. Бактеріальний вагіноз констатували майже у кожній четвертій пацієтці (23,4%), у кожній третій жінки (30,9%) – проміжний тип мазка, ще у 10,6% пацієток діагностували неспецифічний вагініт (малюнок).

Привертає на себе увагу той факт, що у жодної пацієтки з аномаліями розвитку матки не було діагностовано нормоценозу піхви.

На склад вагінальної мікробіоти впливає велика кількість екзогенних та ендогенних факторів. Вивчення особливостей мікробіоти піхви виявило, що основу біотопа становили бактерії роду *Lactobacillus* spp. (табл. 3).

Після лікування виявлених порушень всі пацієтки основної групи на прегравідарному етапі протягом 1 міс вживали мультиштамовий пробіотик по 1 капсулі на день перорально.

Оцінювання ефективності призначення мультиштамового пробіотика пацієткам з безплідністю проводили на підставі вивчення результатів настання вагітності. В основній групі 41 (64%) пацієтка планувала вагітність природним шляхом під контролем фолікулометрії. З решти 23 (36%) жінок 15 пацієткам проводили внутрішньоматкову інсемінацію (ВМІ) спермою чоловіка, у 8 жінок застосовували ЗІВ

+ ІКСІ (інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда). Свіжий ембріотрансфер провели 1 пацієтці, у 7 жінок був сегментований цикл та застосований кріопроцедура.

У підгрупі природного планування вагітності завагітніли 15 (36,6%) пацієток, у підгрупі ВМІ завагітніли 2 (13,3%) жінки. Після сегментованого циклу ЗІВ завагітніли 4 жінки. Цікаво, що 2 пацієтки з хронічним ендометритом в анамнезі завагітніли після вживання пробіотиків: в одній жінки це була друга спроба у кріопроцедури, в іншій – третя. Узагалі серед пацієток основної групи вагітність настала у 21 жінки, що становило 32,8%. У той самий час у групі порівняння завагітніли 4 (13,3%) жінки, з яких одна – після ВМІ і ще одна – внаслідок ЗІВ ($p = 0,0464$).

Слід відзначити, що у жодної пацієтки основної групи не було відзначено побічних ефектів вживання препарату.

За учасницями, які не завагітніли, проводили динамічне спостереження: 1 раз на 3 міс виконували УЗД органів малого таза та 1 раз на 6 міс визначали рівні ФСГ і АМГ на 2–3-й день менструального циклу.

Результати досліджень продемонстрували, що використання мультиштамового пробіотика у пацієток з безплідністю асоціюється з підвищенням частоти настання вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Частота настання вагітності у пацієток із безплідністю, які на прегравідарному етапі використовували мультиштамовий пробіотик, становила 32,8%.

2. Застосування мультиштамового пробіотика підвищує частоту імплантації у пацієток із безплідністю ($p = 0,0464$), однак потрібні додаткові дослідження з даної тематики.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Сведения об авторах

Малачинская Мария Йосифовна – КНП ЛОС «Львовский областной центр репродуктивного здоровья населения», кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79008, г. Львов, ул. В. Короленко, 9; тел.: (067) 257-48-81. E-mail: malaschynska@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2895-3666

Вереснюк Наталия Сергеевна – КНП ЛОС «Львовский областной центр репродуктивного здоровья населения», кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (067) 257-48-81. E-mail: veresniuk@ukr.net

ORCID: 0000-0001-5233-7105

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Clarke G. Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ / G. Clarke, R.M. Stilling, P.J. Kennedy et al. // *Mol Endocrinol.* – 2014. – V. 28(8). – P. 1221-38.
- Evans J.M. The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host / J.M. Evans, L.S. Morris, J.R. Marchesi // *J Endocrinol.* – 2013. – V. 218(3). – P. 37-47.
- Faloni G. Population-level analysis of gut microbiome variation / G. Faloni, M. Joossens, S. Vieira-Silva et al. // *Science.* – 2016. – V. 352 (6285). – P. 560-4.
- Franasiak J.M. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. / J.M. Franasiak, Scott RT Jr. // *Fertil Steril.* – 2015. – V. 10(6). – P. 1364-71.
- Haahr T. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients / T. Haahr et al. // *Hum. Reprod.* – 2016. – V. 31. – P. 795-803.
- Human Microbiome Project. Consortium, Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *Nature* – 2012. – Vol. 486 (7402). – P. 207-14.
- Hyman R.W. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in vitro fertilization-embryo transfer / R.W. Hyman et al. // *J Assist Reprod Genet.* – 2012. – V. 29. – P. 105-115.
- Moreno I. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure / I. Moreno et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – V. 215(6). – P. 684-703.
- Pelzer E.S. Microorganisms within human follicular fluid: effects on IVF / E.S. Pelzer et al. // *PloS One.* – 2013. – V. 8. – P. e59062.
- Robertson S.A. Immune regulation of conception and embryo implantation – all about quality control? / S.A. Robertson // *J Reprod Immunol.* – 2010. – V. 85. – P. 51-57.
- Rooks M.G. Gut Microbiota, metabolites and host immunity / M.G. Rooks, W.S. Garnett // *Nat Rev Immunol.* – 2016. – V. 16(6). – P. 31-52.
- Salah R.M. Bacterial vaginosis and infertility: cause or association? / R.M. Salah et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2016. – V. 167. – P. 59-63.
- Swidsinski A. Presense of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis / A. Swidsinski, H. Verstraelen, V. Loening-Baucke et al. // *PloS One.* – 2013. – V. 8(1): e53997.
- Verstraelen H. Characterization of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene / H. Verstraelen et al. // *Peer J.* – 2016. – V. 4: e1602.
- Walther-Antonio M.R. Potential contributors of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer / M.R. Walther-Antonio, J. Chen, F. Multinu et al. // *Gerome Med.* – 2016. – V. 8(1). – P. 122.
- Zervomanolakis I. Physiology of upward transport in the human female genital tract / I. Zervomanolakis, H.W. Ott, D. Hadziomerovic et al. // *Ann NY Acad Sci.* – 2007. – V. 1101. – P. 1-20.

Статья поступила в редакцию 13.04.2020

Сучасний метод внутрішньоутробного лікування неімунної водянки плода, індукованої парвовірусною інфекцією

Н.П. Бондаренко, В.П. Лакатош, Я.М. Вітовський, Т.Т. Наритник, П.В. Лакатош
 Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

При ультрасонометричному дослідженні плодів у матерів, інфікованих парвовірусом В19, було встановлено 36/129 (27,9%) випадків розвитку неімунної водянки плода у різних триместрах вагітності. Гіпердинамічний тип кровообігу у середній мозковій артерії плода переважно спостерігався у плодів у II триместрі. Вимірювання пікової систолічної швидкості кровотоку у плодів при підтвердженому інфікуванні матері парвовірусом В19 розпочинали у терміні 18 тиж вагітності щотижнево.

У ході проведення дослідження було встановлено 17 випадків тяжкої фетальної анемії, що розвинулась після 18 тиж вагітності. Для проведення сеансу внутрішньоутробної гемотрансфузії госпіталізовано 11 вагітних з неімунною водянкою плода, індукованою парвовірусною інфекцією. Гестаційні терміни коливались у діапазоні 22,4–25,7 тижня вагітності (у середньому – 24,0±0,2 тижня). Після проведення кордоцентезу в 11 випадках була підтверджена тяжка фетальна анемія. У решті 6 плодів стан був термінальний через відмову матері від спроб проведення внутрішньоутробної гемотрансфузії або через невчасне прибуття до стаціонару. Ураховуючи результати виконаного дослідження, було проведено оцінювання ефективності лікування неімунної водянки плода, інфікованого парвовірусом В19, з тяжкою фетальною анемією та проаналізовані наслідки.

Установлено, що успішне лікування неімунної водянки плода, індукованої парвовірусною інфекцією, у II триместрі вагітності відбувається у 72,7% (OR=95%) випадків після проведення внутрішньоутробної гемотрансфузії порівняно зі 100% летальністю при тяжкій фетальній анемії у плодів з неімунною водянкою, яким не проводили лікування. Установлені критерії ефективності проведення внутрішньоутробної гемотрансфузії, такі, як: вчасна діагностика тяжкої фетальної анемії у інфікованого плода з неімунною водянкою, вибір оптимального терміну для проведення сеансу внутрішньоутробної гемотрансфузії, визначення показників віремії у пуповинній крові, компенсаторних можливостей плода на підставі доплерометричних даних пікової систолічної швидкості кровотоку у середній мозковій артерії та змін кровотоку у венозній протоці плода. Це сприяє зниженню перинатальних втрат.

Ключові слова: парвовірусна інфекція, неімунна водянка плода, внутрішньоутробна гемотрансфузія.

Modern methods of treatment of intrauterine non-immune fetal hydrops induced by parvovirus infection

N.P. Bondarenko, V.P. Lakatosh, Ya.M. Vitovsky, T.T. Narytnyk, P.V. Lakatosh

During ultrasonography examination fetuses infected by parvovirus B19, we have established 36/129 (27,9%) cases of non-immune hydrops in the different periods of pregnancy. The hyperdynamic type of blood flow in fetal middle cerebral arterial was observed in fetuses at the second trimester. Measurement of fetal middle cerebral arterial peak systolic velocity was started at 18 weeks of gestation once a week in pregnant women who were infected by parvovirus B19.

During our study were found 17 cases of severe fetal anemia which manifested after 18 weeks of gestation. Intrauterine transfusions were performed for 11 pregnant women with parvovirus induced fetal hydrops whose gestation age were between 22,4 -25,7 (average 24,0±0,2). After cordocentesis 11 cases of severe fetal anemia were confirmed. In the last 6 cases fetuses were diagnosed terminal condition due to women's refusal of intrauterine transfusion or untimely admission to the hospital. Taking to account the results of study, the efficacy of treatment non-immune hydrops infected by parvovirus B19 with severe fetal anemia and outcomes were evaluated and analyzed.

Successful treatment of parvovirus-induced fetal non-immune hydrops in the second trimester of pregnancy has been found in 72,7% cases (OR=95%) after intrauterine transfusion compared to 100% lethal rate in fetuses with non-immune hydrops and severe anemia who were not treated. Criteria for effectiveness of intrauterine transfusion are in time diagnosis of severe fetal anemia in infected fetus with non-immune hydrops, determine the optimal gestation age for intrauterine transfusion, indicators of viremia in umbilical cord blood, the compensatory capacity of the fetus based on Doppler metric indicator of middle cerebral arterial peak systolic velocity and changes blood flow in ductus venous of the fetus. It helps to reduce perinatal loss.

Keywords: parvovirus infection, non-immune hydrops fetalis, intrauterine transfusion.

Современный метод внутриутробного лечения неиммунной водянки плода, индуцированной парвовирусной инфекцией

Н.П. Бондаренко, В.П. Лакатош, Я.М. Витовский, Т.Т. Нирытник, П.В. Лакатош

При ультрасонометрическом исследовании плодов у матерей, инфицированных парвовирусом В19, было выявлено 36/129 (27,9%) случаев развития неиммунной водянки плода в разных триместрах беременности. Гипердинамический тип кровообращения в средней мозговой артерии плода преимущественно наблюдался у плодов во II триместре. Измерение пиковой систолической скорости кровотока у плодов при подтвержденном инфицировании матери парвовирусом В19 начинали с 18 нед беременности еженедельно.

В ходе проведения исследования было установлено 17 случаев тяжелой фетальной анемии, которая реализовалась после 18 нед беременности. Для проведения сеанса внутриутробной гемотрансфузии госпитализировано 11 беременных с неиммунной водянкой плода, индуцированной парвовирусной инфекцией. Сроки гестации колебались в диапазоне 22,4–25,7 недели беременности (в среднем – 24,0±0,2 недели). После проведения кордоцентеза в 11 случаях подтвердилась тяжелая фетальная анемия. В остальных 6 случаях состояние плода было терминальным по причине отказа матери от проведения внутриутробной гемотрансфузии либо несвоевременной явки в стационар. Учитывая результаты выполненного исследования, была проведена оценка эффективности лечения неиммунной водянки плода с тяжелой фетальной анемией, индуцированной парвовирусом, и проанализированы исходы.

Отмечено, что лечение неиммунной водянки плода, индуцированной парвовирусной инфекцией, во II триместре беременности с помощью внутриутробной гемотрансфузии приводит к успешному результату в 72,7% (OR=95%) случаев в сравнении со 100% летальностью при развитии тяжелой фетальной анемии у плодов с неиммунной водянкой, которым не проводили лечения. Установлены критерии эффективности проведения внутриутробной гемотрансфузии, такие, как: своевременная диагностика тяжелой фетальной анемии у инфицированного плода с неиммунной водянкой, выбор оптимального срока беременности для проведения внутриутробной гемотрансфузии, определение показателей виремии в пуповинной крови плода, компенсаторных возможностей плода на основе доплерометрических данных пиковой систолической скорости кровотока и изменений кровотока в венозном протоке плода. Это способствует снижению перинатальных потерь.

Ключевые слова: парвовирусная инфекция, неиммунная водянка плода, внутриутробная гемотрансфузия.

Зростаюча доступність такої процедури, як внутрішньо-утробне переливання еритроцитарної маси плоду, значно поліпшили прогноз щодо виживання плодів з фетальною анемією. У сучасних світових перинатальних центрах та високоспеціалізованих медичних закладах IV рівня надання медичної допомоги вагітним з високим ступенем ризику розвитку фетальної анемії у плода на тлі ізосенсибілізації мати-плід за системою АВО та Rh-фактором обов'язково проводиться неінвазивна діагностика фетальної анемії, головним чином для виконання гемотрансфузій з метою лікування гемолітичної хвороби плода [2, 18, 19]. Фетальна анемія супроводжується зниженням гематокриту та гемодилуцією, що призводить до збільшення пікової систолическої швидкості в судинах плода. Найбільш яскраво цей феномен проявляється у фетальних мозкових судинах на тлі посилення мозкового кровообігу.

Неінвазивна пренатальна діагностика фетальної анемії шляхом доплерівського дослідження пікової систолическої швидкості кровотоку у середній мозковій артерії (ПСШК СМА) плода зарекомендувала себе з 2000 року як альтернативний метод кордо-амніоцентезу діагностики ступеня вираженості анемічного синдрому у плода [5, 6, 8]. Чутливість тесту базується на виявленні підвищення максимальної швидкості кровотоку у СМА для прогнозування анемії середнього і важкого ступеня і становить 100%, як за наявності, так і за відсутності водянки плода (95% довірчий інтервал 86–100%), з хибнопозитивним результатом на рівні 12%. Практично всі ультрасонографічні маркери, окрім ПСШК СМА, мають низьку чутливість, пізню маніфестацію та різну специфічність у якості предиктора фетальної анемії та розвитку водянки плода [19, 20, 21]. Прискорений кровотік у СМА, що є компенсаторним механізмом централізації кровообігу при фетальній анемії та високоспецифічним маркером у неінвазивній діагностиці фетальної анемії за ступенем тяжкості.

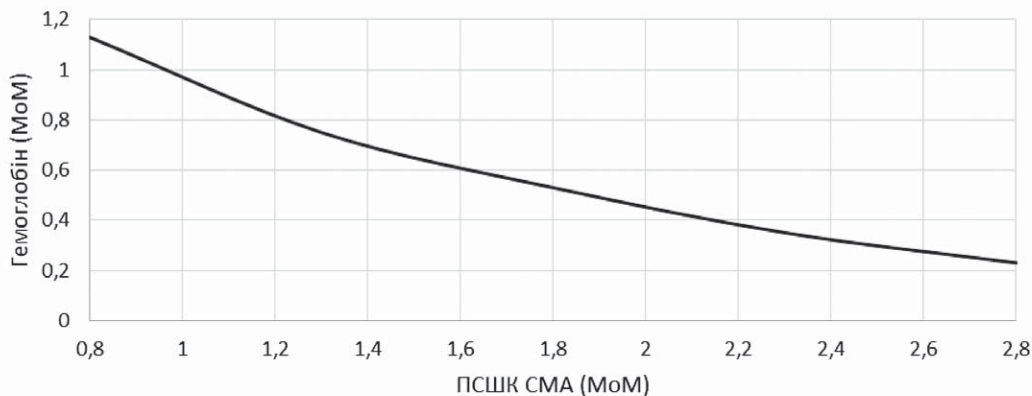
Опубліковані дослідження авторів Марі та Ернандес-Анраде продемонстрували вражаюче значення чутливості (88–100%) вимірювання Vs у СМА при прогнозуванні анемії плода за допомогою декількох опорних кривих. Ступені

тяжкості анемії плода були класифіковані наступним чином (малюнок):

- легка анемія – концентрація гемоглобіну становить 0,84–0,65 МоМ,
- помірна анемія – <0,65–0,55 МоМ,
- тяжка анемія – <0,55 МоМ [15, 17].

Детальна сонографія, ехокардіографія, лабораторні аналізи та інвазивні процедури (такі, як амніоцентез) у плодів з неімунною водянкою (НВ) доводять, що парвовірусна інфекція під час вагітності також розвиває внутрішньоутробну симптоматику тяжкої фетальної анемії, яка маніфестує розвитком НВ плода. Розвиток НВ у плода, інфікованого ПВ-19, у більшості випадків зумовлений патогенетичним впливом парвовірусу В19 на систему ембріонального гемопоезу з розвитком тяжкої фетальної анемії у II триместрі вагітності. Як відомо, плодовий екстремедулярний гемопоез триває до 24-го тижня, потім поступово збільшується кількість гемопоетичних створових клітин у кістковому мозку, що у деяких випадках сприяє самостійному регресу НВ у III триместрі залежно від періоду інфікування. У більшості випадків пригнічення плодового гемопоезу призводить до погіршення нормальної оксигенації тканин та органів плода. У такому випадку розвиваються НВ на тлі тяжкої фетальної анемії, гіпоксія плода, у разі чого відбувається його загибель [7, 9, 10].

На сьогодні внутрішньоутробна гемотрансфузія (ВГТ) зарекомендувала себе як успішний метод у якості лікування НВ, індукованої парвовірусом В19. За літературними джерелами, тільки в 1/3 випадків НВ, індукованої парвовірусом В19, спостерігається спонтанне видужування плода, тоді як після внутрішньоутробного переливання крові – у 2/3 випадків. Автор А. Chauvet у 2011 році описав 27 випадків внутрішньоутробного інфікування парвовірусом В19 у II триместрі вагітності, 80% з них характеризувались фетальною анемією. Внутрішньоматкову трансфузію крові провели в 11/19 випадках, тобто у 57% мали успішний результат. За даними М. Enders, успіх при внутрішньоутробному переливанні крові може досягати 84% [4, 12, 13].



Малюнок. Відношення показників ПСШК СМА плода та показників концентрації гемоглобіну у крові плода

Посилання: UltrasoundObstetGynecol 2005; 25: 323–330 PublishedonlineinWileyInterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/uog.1882 Opinion Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story.

Розподіл частоти розвитку НВ плода за триместрами у вагітних, інфікованих парвовірусом В19

Основна група, n=129			Група контролю, n=90
I триместр, n=45	II триместр, n=48	III триместр, n=36	
3,1% (4)	19,4% (25)*	5,42% (7)	0

Примітки: * – визначено статистично достовірну різницю порівняно з групою контролю; $p < 0,05$ (з поправкою Haldane-Anscombe при числі випадків «0» в одній з груп).

Відомо, що більше 95% ускладнень під час внутрішньоутробного розвитку плода (водянка та загибель плода) виникають протягом 12 тиж після гострої парвовірусної інфекції у матері. Саме тому щотижневий УЗД-моніторинг плода зазвичай рекомендований у випадку парвовірусної інфекції у вагітної [1, 11].

У сучасній перинатології висока питома вага пренатальних втрат при інфікуванні парвовірусом В19 нерідко пов'язана з несвоєчасно початою терапією та пізньою діагностикою. Треба зазначити, що у випадках парвовірусного інфікування зазвичай проводять обмежений курс внутрішньоутробної терапії, але цей спосіб лікування не забезпечує повною мірою запобігання загибелі плода від інфікування і має багато ризиків щодо збереження вагітності. Очевидно, що вірус не обмежується ураженням системи кровотворення плода, а також здатний уражати клітини ендотелію плода та кардіоміоцити. Це супроводжується ендотелітом з вираженим розвитком полісерозиту та дилатаційною кардіомегалією, що характерно при існуванні НВ плода у III триместрі вагітності.

Предикторну роль зміни кровотоку у венозній протоці плода визначено у якості діагностики термінального стану плода, серцево-судинної недостатності, гіпоксемії та метаболічного ацидозу. Цим аспектам антенатального спостереження присвячується чимала кількість великих досліджень останніх років. Сучасні наукові роботи доводять, що реверсний кровотік у венозній протоці плода тісно пов'язаний з перинатальною смертністю при ускладненому перебігу вагітності – до 79% [3, 14, 16]. Ураховуючи наукові надбання та результати проведеного дослідження, було виконано оцінювання ефективності лікування НВ плода, інфікованого ПВ-19, з фетальною анемією на підставі доплерометричних показників неінвазивної діагностики стану плода та проаналізовані наслідки.

Мета дослідження: проведення аналізу ефективності лікування НВ плода, інфікованого парвовірусом В19, методом ВГТ для зменшення перинатальних втрат.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети та завдань наукової роботи за період з січня 2013 року до грудня 2018 року шляхом проспективного дослідження було обстежено на парвовірусну інфекцію 1090 вагітних на різних термінах гестації. Усі пацієнтки звертались по допомогу у Перинатальний центр міста Києва, який є клінічною базою кафедри акушерства та гінекології № 1 НМУ імені О.О. Богомольця.

Серед обстежених у 129/1090 (11,8%) вагітних на різних термінах гестації була виявлена парвовірусна інфекція – вони увійшли до основної групи. До контрольної групи увійшли 90 вагітних з фізіологічним перебігом гестації та відсутністю інфікування.

Вимірювання ПСШК СМА у плодів при інфікуванні ПВ-19 розпочинали у II триместрі. Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження погоджений Галльським етичним комітетом (ЛЕК) для всіх, хто брав участь.

Починаючи з 18 тиж вагітності, при показниках $1,29 \text{ МоМ} < \text{ПССК} < 1,5 \text{ МоМ}$ доплерометрію проводили щотижнево. При показниках ПСШК СМА, які не перевищували $1,29 \text{ МоМ}$, після 27-го тижня вагітності УЗД проводили 1 раз у два тижні. Оптимальним початком щотижневого ультразвукового моніторингу доплерометричних показників кровотоку у СМА плода є 18 тиж вагітності, керуючись тим, що технічне проведення процедури ВГТ у більш ранніх термінах гестації технічно неможливе через вузький діаметр артерії пуповини. При визначенні ПСШК СМА $\geq 1,5 \text{ МоМ}$ ставили питання про можливу пролонгацію вагітності та виконували кордоцентез для здійснення внутрішньоматкової ВГТ плоду.

Кордоцентез виконували у плодів з НВ в умовах операційної під контролем ультразвуку за допомогою пункційної голки діаметром 20–21G, доходячи до кореня пуповини при розташуванні плаценти на передній стінці матки або у вільну петлю пуповини – при задньому розташуванні плаценти. Ультрасонографічним датчиком визначали оптимальне місце для пункції через передню черевну стінку і стінку матки. У визначеному місці для пункції передньої черевної стінки матері виконували місцеву анестезію 2% розчином лідокаїну гідрохлориду у кількості від 10 мл залежно від товщини підшкірно-жирової клітковини. Показаннями до проведення кордоцентезу були:

- прискорення пікової швидкості кровотоку у СМА плода понад $1,5 \text{ МоМ}$,

- полісерозит/водянка плода.

Відбір зразків для діагностики:

- Нв, Нст, кількість тромбоцитів, ретикулоцитів плода,
- ПЛР на ПВ-19.

Критичним рівнем гемоглобіну для переливання крові вважається $4\text{--}6 \text{ г}/100 \text{ мл}$. У терміні вагітності понад 24+0 тижні перед проведенням кордоцентезу чи внутрішньоматкової трансфузії вводили бетаметазон (12 мг двічі через 24 год). За день до операції замовляли еритроцитарну масу, що відповідає таким критеріям: перша (0) група крові, резус-негативна, гематокрит не менше 80%, в ідеалі – лейкофільтрована.

Показаннями до виконання ВГТ вважають зниження рівня гемоглобіну менше $100 \text{ г}/\text{л}$ або гематокрит плода $< 30\%$. Критерієм досягнення успіху був гематокрит плода, що відповідає $45\text{--}50\%$. Формула для визначення необхідного об'єму крові для переливання така:

$$\text{Об'єм (мл)} = (\text{Бажаний рівень Нв} - \text{реальний Нв плода}) \times \text{фетоплацентарний об'єм крові} / \text{Нв донорської крові} = \text{бажаний рівень Нв}$$

Статистичний аналіз даних проводили з використанням пакета прикладних програм Microsoft Office Excel 2010 і StatSoftStatistica 6.1, SPSS 17.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При ультрасонометричному дослідженні плодів при інфікуванні парвовірусом В19 було встановлено 36/129 (27,9%) випадків розвитку НВ плода у різних триместрах вагітності (табл. 1).

Показники змін ПСШК СМА плода після проведення ВГТ

ПСШК СМА до ВГТ, МоМ	Гемоглобін до ВГТ, МоМ	ПСШК СМА після ВГТ, МоМ	Гемоглобін після ВГТ, МоМ
1,7	0,56	1,1	0,9
2,1	0,42	1,28	0,75
1,64	0,60	1,0	1,0
1,9	0,46	1,2	0,84
2,0	0,45	1,3	0,72
2,0	0,42	1,33	0,69
1,79	0,55	1,2	0,84
1,8	0,53	1,1	0,9

Таблиця 3

Критерії ефективності ВГТ

Показник	Ефективно	Неефективно	Критерії ефективності
Вірусне навантаження в пуповинній крові (медіана)	$3,5 \times 10^4$ МО/мл	$8,2 \times 10^7$ МО / мл	4×10^5 МО/мл
ПСШК СМА	$1,86 \pm 0,3$ МоМ	$2,2 \pm 0,3$ МоМ	$1,95 \pm 0,4$ МоМ
Термін вагітності	$24 \pm 2,0$	<22, >27	23-25
Кровотік у ВП	Норма	Реверсний	Норма

Гіпердинамічний тип кровообігу у СМА плода, за доплерометричними показниками, переважно спостерігався у плодів у II триместрі. У ході проведення дослідження було встановлено 17 випадків тяжкої фетальної анемії, що розвинулась після 18 тиж вагітності, з показниками ПСШК СМА $\geq 1,5$ МоМ; 5/25 плодів з НВ у II триместрі загинули до 18 тиж вагітності; у 3 випадках виявили помірну фетальну анемію, що самостійно регресувала до 30 тиж вагітності. Для проведення сеансу ВГТ госпіталізовано 11 жінок з НВ плода, гестаційні терміни коливались у діапазоні 22,4–25,7 тижня вагітності (у середньому – $24,0 \pm 0,2$). Після проведення кордоцентезу в 11 випадках була підтверджена тяжка фетальна анемія. У решти 6 плодів стан був термінальний через відмову матері від спроб ВГТ або через невчасне прибуття до стаціонару.

Ураховуючи наукові надбання та результати дослідження, було проведено оцінювання ефективності лікування НВ плода, інфікованого ПВ-19, з фетальною анемією та проаналізовані наслідки.

Успішний результат лікування НВ з тяжкою фетальною анемією шляхом внутрішньоутробного переливання крові мали 8 з 11 проведених (72,7%; OR=95%) спроб ВГТ, тоді як у 6 вагітних, які відмовились від проведення ВГТ, летальність плода з НВ становила 100%. Доплерометричні показники ПСШК СМА відповідали $1,5–2,1$ ($1,86 \pm 0,3$) МоМ з відсутнім відхиленням від норми швидкості кровотоку у венозній протоці. Позитивні зміни стану плода були зафіксовані протягом 2–3 тиж після ВГТ, що мало відображення у зміні доплерометричних показників ПСШК СМА. Визнано, що ПСШК СМА – надійний засіб запобігання анемії не тільки до проведення гемотрансфузії, а й після (табл. 2).

Не мало ефективності лікування НВ шляхом ВГТ у 3 з 11 плодів (27,3%). Плоди з відсутнім результатом ВГТ мали патологічні доплерометричні характеристики кровотоку у венозній протоці після реєстрації ПСШК СМА $2,24 \pm 0,08$ МоМ.

Установлено, що у плода з фетальною анемією та НВ існують періоди компенсації та декомпенсації, які треба враховувати під час вибору періоду для проведення ВГТ або термінового розродження. Незважаючи на те що плід з НВ та фетальною анемією має гіпердинамічний кровообіг, гіпер-

волею, кровообіг у венозній протоці на початкових етапах може бути нормальний або навіть прискорений, відзначається зменшення ІР у венозній протоці, що є проявом початкової компенсації плода. Ці параметри допомагають виявити ранню стадію внутрішньоутробного захворювання плода та вчасно виконати ВГТ.

Декомпенсований стан плода, інфікованого ПВ-19, характеризується застійною серцевою судинною недостатністю, яку маніфестують доплерометричні порушення кровотоку у венозній протоці у формі появи нульового або реверсного (a-wave) кровотоку. Кінцевою клінічною картиною НВ плода, інфікованого ПВ-19, є: поява високорезистентного кровотоку у венозній протоці, нульового або реверсного компонента на моменті скорочення передсердь серця плода, кардіомегалія з дилатацією правих відділів серця.

За отриманими результатами запропоновані критерії ефективності для проведення ВГТ плоду (табл. 3).

При дотриманні даного режиму можна сподіватись на сприятливі наслідки у більшості плодів, навіть у випадку тяжких форм анемії. Слід зауважити, що розвиток дилатаційної кардіомегалії зі змінами кровотоку у венозній протоці є основним загрозливим фактором розвитку застійної серцевої судинної недостатності, що впливає на перинатальні втрати при внутрішньоутробному інфікуванні плода парвовірусом В19.

Якщо водянку діагностували у III триместрі вагітності, то при підтвердженні зрілості легень плода та наявності ренімаційного обладнання проводили розродження шляхом кесарева розтину з наступним переливанням крові новонародженому.

Ретроспективно досліджували показники неврологічних наслідків у дітей після успішного переливання еритроцитів з приводу фетальної водянки, спричиненої парвовірусом В19. Клінічно не було виявлено неврологічних наслідків. Коефіцієнт неврологічного розвитку у всіх дітей варіювався у межах двох стандартних відхилень нормальної популяції й перевищував одне стандартне відхилення у трьох дітей. Ці дані свідчили на користь застосування трансфузії еритроцитів для корекції фетальної анемії, спричиненої ПВ-19-інфекцією.

У ході проведеного дослідження фіксували три наслідки для плода, інфікованого ПВ-19, у II триместрі:

1. Самовільна редукція відбулась у 3/25 (12%) випадках,
2. Втрата плода у ІІ триместрі – у 14/25 (56%) випадках,
3. Редукція НВ після проведення ВГТ – у 8/25 (32%) випадках.

ВИСНОВКИ

1. Використання внутрішньоутробної гемотрансфузії (ВГТ) у якості лікування неімунної водянки (НВ) плода, інфікованого парвовірусом В19, відбувається у 72,7% з високим (OR=95%) коефіцієнтом ефективності при 100% втраті плода з НВ на тлі тяжкої фетальної анемії у ІІ триместрі. Найбільша уразливість плода до розвитку тяжкої фетальної анемії та високий рівень летальності саме у ІІ триместрі достеменно пов'язані з патогенетичним впливом ПВ-19.

2. Для проведення сеансу ВГТ розглядали такі критерії: тривалість інфікування, термін вагітності, симптоматика інфікування ПВ-19 матері, показники віремії, компенсаторні можливості плода за доплерометричними показниками.

3. Досліджено, що у плода з фетальною анемією та НВ існують періоди компенсації та декомпенсації, які треба враховувати під час вибору періоду для проведення ВГТ або термінового розродження. Незважаючи на те що плід з НВ на тлі тяжкої фетальної анемії має гіпердинамічний кровообіг, гіперволемію, кровообіг у венозній протоці на початкових етапах може бути нормальний або навіть прискорений. Декомпенсований стан плода, інфікованого ПВ-19, характеризується застійною серцевою судинною недостатністю, яку маніфестують порушення кровотоку у венозній протоці у формі появи нульового або реверсного (a-wave) кровотоку.

Сведения об авторах

Бондаренко Наталья Петровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (044) 522-87-65, (067)404-41-77. E-mail: nataliabondarenko@gmail.com

Лакатос Владимир Павлович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9. E-mail: lakatosvladimir@gmail.com

Витовский Ярослав Мирославович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9. E-mail: yarosvit62@ukr.net

Нарытник Татьяна Теодоровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9. E-mail: naritniktt@bigmir.net

Лакатос Павел Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бондаренко Н.П. Эхографическая симптоматика внутриутробного инфицирования плода парвовирусом В19 / Н.П. Бондаренко, С.В. Осадчук // Ре-продуктивное здоровье. Восточная Европа – 2018 – Том 8, № 1 – С. 76–83.
2. Веропотвелян Н.П. Диагностика и лечение гемолитической болезни плода на современном этапе. / Веропотвелян Н.П., Бондаренко А.А. // Здоровье женщины. – 2012. – № 8 (74). – С. 106–111.
3. Сафонова И.Н. Антенатальные доплерографические мониторинги при беременности высокого перинатального риска. Обзор современной литературы / Сафонова И.Н. // Медицинские аспекты здоровья женщины. 2014. 83(8): С. 2-12.
4. Chauvet A. Ultrasound diagnosis, management and prognosis in a consecutive series of 27 cases of fetal hydrops following maternal parvovirus B19 infection / Chauvet A- Dewilde A., Thomas D., Joriot S., Vaast P., Houfflin-Debarge V., Subtil D. // Fetal Diagn Ther. doi: 10.1159/000323821. Epub 2011 Apr 18 Fetal Diagn Ther. 2011;30:41–47. doi: 10.1159/000323821
5. Chan LW. Fetal anemia as a cause of fetal injury: diagnosis and management / Chan LW, Lau TK, Chung TK // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2006; 18(2):100-105.
6. Cosmi E. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection / Cosmi E, Giancarlo M., Chiaie L.D. et al // American Journal of Obstetrics Gynecology. – 2002; 187(5): 1290-1293.
7. Chiasaka H. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia / Chiasaka H., Morita, Yaegashi N., Sugamura K. // Rev Med Virol. 2003 Nov-Dec: 13 (6) : 347-59.
8. Delle Chiaie L. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral Artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection. / Delle Chiaie L, Buck G, Grab D, Terinde R // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2001; 18(3):232-236.
9. De Jong EP. Parvovirus B19 infection in pregnancy/ De Jong EP, de Haan TR, Kroes AC et al // J Clin Virol. 2006 May;36(1):1-7.
10. Dijkmans AC. Parvovirus B19 in pregnancy: prenatal diagnosis and management of fetal complications. / Dijkmans AC, de Jong EP., Dijkmans BA., Lopriore E., Vosses A., Walther FJ, et al. // Curr Opin Obstet Gynecol 2012. 24. 95-101. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283505a9d
11. Enders M. Risk of fetal hydrops and non-hydrops late intrauterine fetal death after gestational parvovirus B19 infection / Enders M, Klingel K., Weidner A., Baisch C., Kandolf R., Schalasta G., Enders G. // J Clin Virol. 2010 Nov;49(3):163-8. doi: 10.1016/j.jcv.2010.07.014. Epub 2010 Aug. 21.
12. Enders M. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases / Enders M., Weidner A., Zoellner I., Searle K., Enders G. et al. // Prenat Diagn. 2004 Jul;24(7):513-8.
13. Friszer S. Determination of optimal timing of serial in-utero transfusions in red-cell alloimmunization. / Friszer S, Maisonneuve E, Macé G., Castaigne V., Cortey A., Mailloux A., Pernot F., Carbonne B. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2015 – Nov;46(5):600-5. doi: 10.1002/uog.14772
14. Goncalves L, Romero R, Silva M.F. Reverse flow in the ductus venosus: Anomalous sign, Am J Obstet Gynecol. 1995; 172(1), 266 p.
15. Hernandez-Andrade E. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops / E. Hernandez-Andrade, M. Scheier, V. Dezerega, A. Carmo and K.H. Nicolaidis // Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23: 442–445 Published online 24 February 2004 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/uog.1009
16. Hofstaetter C. Venous Doppler in the Evaluation of Fetal Hydrops C. Hofstaetter S. Gudmundsson J. Obstetrics and Gynecology International Volume 2010 Article ID 430157 7 pages https://doi.org/10.1155/2010/430157
17. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story/ Mari G. / Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25: 323–330.
18. Mackie FL Fetal Intracardiac Transfusions in Hydropic Fetuses with Severe Anemia / Mackie FL, Pretlove SJ, Martin WL, Donovan V, Kilby MD // Fetal Diagn Ther. 2015;38(1):61-4. doi: 10.1159/000369798. Epub 2015 Feb 3.
19. Moise K.J. Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: A systematic review / Moise K.J., Argoti P.S. // Obstet Gynecol 2012; 120(5):1132-9.
20. Samson J Middle cerebral artery Doppler for managing fetal anemia. / Samson J, Block D, Mari G. // Clin Obstet Gynecol. 2010 Dec;53(4):851-7. doi: 10.1097/GRF.0b013e3283181fbaf6d
21. Slaghekke F. Middle cerebral artery peak systolic velocity to predict fetal hemoglobin levels in twin anemia-polycythemia sequence / F. Slaghekke S. Pasman M. Veujoz J. M. Middeldorp L. Lewi et al // Ultrasound Obstet Gynecol; June 2015; 46: 432–436. https://doi.org/10.1002/uog.14925/

Статья поступила в редакцию 30.04.2020

Перинатальний центр м. Києва: Нехай вагітність стане материнством

О.С. Загородня², В.В. Біла^{1,2}, Ю.О. Яроцька¹, О.І. Ключанова³, О.В. Акімова¹

¹Перинатальний центр м. Києва

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

³ВГО «Арт-терапевтична асоціація», м. Київ

У статті викладено досвід роботи проекту з фізичного та психологічного відновлення родин після репродуктивних втрат. У якості принципу роботи проекту обрано концепцію синдрому втрати плода, що передбачає як спільні патогенетичні механізми викиднів у ранні та пізні терміни, спонтанного та індукованого передчасного розродження, яке призвело до неонатальної смерті, так і подібні механізми психологічного переживання репродуктивної втрати з огляду на відсутність сформованого зв'язку між батьками та дитиною.

Розглянуто основні етіологічні чинники невиношування вагітності, принципи їхньої діагностики та застосований алгоритм лікування. Зокрема, наведено детальний опис ролі прогестеронової недостатності у механізмах розвитку невиношування вагітності і тяжких акушерських ускладнень, розглянуто дискусійність ефективності необгрунтованого призначення препаратів екзогенного прогестерону, як з молекулярного, так і з епідеміологічного погляду. Приділено увагу тромбофіліям різного походження, що наразі є одним з визнаних чинників невиношування.

Представлена робота проекту, що включає проведені за 3 роки понад 20 зустрічей, у результаті яких у 20 пар були сплановані наступні вагітності та її спостереження. Усі 20 вагітностей завершено в умовах Перинатального центру своєчасними пологами з народженням живої здорової дитини, тобто всі вагітності стали материнством.

Ключові слова: Перинатальний центр м. Києва, невиношування, репродуктивні втрати, вагітність, тромбофілія, прогестеронова недостатність, психологія.

Kyiv Perinatal Center: Let pregnancy become motherhood

O.S. Zahorodnya, V.V. Bila, Y.O. Yarotska, O.I. Klyushanova, O.V. Akimova

The article presents the experience of the project on physical and psychological recovery of families after reproductive losses. The concept of fetal loss syndrome was chosen as a principle of the project, which provides both common pathogenetic mechanisms of early and late miscarriage, spontaneous and induced premature birth, which lead to neonatal death, and similar mechanisms of psychological experience of reproductive loss due to the lack of formed connection between parents and child.

The main etiological factors of miscarriage, the principles of their diagnosis and the applied algorithm of treatment are considered. In particular, a detailed description of the role of progesterone deficiency in the mechanisms of miscarriage and severe obstetric complications is given, the debatability of the effectiveness of unjustified prescribing of exogenous progesterone, both from a molecular and epidemiological point of view. Attention is paid to thrombophilias of various origins, which is currently one of the recognized factors of miscarriage.

The results of the project are presented, which include more than 20 meetings held in 3 years, as a result of which 20 couples were planned to have the next pregnancy and its observation. All 20 cases were completed in the Perinatal Center by timely delivery with the birth of a living healthy child, so all pregnancies became maternity.

Keywords: Kyiv Perinatal Center, miscarriage, reproductive losses, pregnancy, thrombophilia, progesterone deficiency, psychology.

Перинатальный центр г. Киева: Пусть беременность станет материнством

A.C. Zahorodnya, V.V. Belaya, Yu.A. Yarotskaya, A.I. Klyushanova, E.V. Akimova

В статье изложен опыт работы проекта по физическому и психологическому восстановлению семей после репродуктивных потерь. В качестве принципа работы проекта выбрана концепция синдрома потери плода, которая предусматривает как общие патогенетические механизмы выкидышей в ранние и поздние сроки, спонтанного и индуцированного преждевременного родоразрешения, что привело к неонатальной смерти, так и подобные механизмы психологического переживания репродуктивной потери ввиду отсутствия сформированной связи между родителями и ребенком.

Рассмотрены основные этиологические факторы невынашивания беременности, принципы их диагностики и алгоритм лечения. В частности, приведено подробное описание роли прогестероновой недостаточности в механизмах развития невынашивания беременности и тяжелых акушерских осложнений, рассмотрена дискуссионность эффективности необоснованного назначения препаратов экзогенного прогестерона, как с молекулярной, так и с эпидемиологической точки зрения. Уделено внимание тромбофилиям различного происхождения, которые в настоящее время являются одним из признанных факторов невынашивания.

Представлена работа проекта, включающая проведенные за 3 года более 20 встреч, в результате которых у 20 пар были спланированы наступление следующей беременности и ее наблюдение. Все 20 беременностей завершены в условиях Перинатального центра своевременными родами с рождением живого здорового ребенка, то есть все беременности стали материнством.

Ключевые слова: Перинатальный центр г. Киева, невынашивание, репродуктивные потери, беременность, тромбофилия, прогестероновая недостаточность, психология.

Уповсякденній діяльності акушера-гінеколога існує проблема, яка є складним мереживом медичних, психологічних та соціальних наслідків, – проблема втрати вагітності. Частина вагітностей, які перервалися до настання терміну фізіологічних пологів, коливається у межах 10–35% від загальної кількості вагітностей [5]. Зрозуміло, що точний облік неможливий через велику кіль-

кість переривань на додіагностичному етапі. До цього слід додати випадки мертвонародження, частота яких коливається від 1 на 200 до 1 на 260 пологів, що чітко корелює із соціально-економічним розвитком держави [17]. Повторне переривання другої та більше вагітностей називається «звичне невиношування», його реєструють у 5% родин, що планують вагітність [11].

Якщо на рубежі ХХ сторіччя в медичній літературі ще було чітко окреслено нозології раннього, пізнього викидню, передчасних пологів та мертвородження, то сучасні погляди схильні об'єднувати її у синдром втрати плода. Таке об'єднання не має сумнівів з погляду психологів, адже неважливо, на якому тижні вагітності відбулось її переривання, – горювання матері і її близьких відбувається за типовими законами. І якщо у випадку репродуктивної втрати на пізньому терміні вагітності або після пологів необхідність психологічної реабілітації не викликає сумнівів, то це питання після переривання вагітності на ранньому терміні у більшості випадків не обговорюється.

Можливість амбулаторного переривання вагітності, що не розвивається, максимально скорочений період перебування в стаціонарі після інструментальної ревізії стінок порожнини матки, безперечно, є прогресивними тенденціями сучасності. Проте саме в цих умовах виникає ситуація, коли після отримання невідкладної медичної допомоги, виключення загрозливих для життя та здоров'я станів жінка опиняється поза увагою медичного персоналу. Варіанти розвитку подій передбачають спектр від повного заперечення проблеми до глибокого занурення в її вивчення у доступних джерелах – різноманітних форумах та чатах, в деяких з яких методи лікування можуть нести фізичну загрозу життю. Для подолання описаної проблеми у Перинатальному центрі м. Києва у 2016 році було створено проект «Нехай вагітність стане материнством», покликаний поєднати зусилля фізичної та психологічної реабілітації жінок після репродуктивних втрат. Формат проекту передбачає зустрічі пацієнток та їхніх партнерів невеликими групами (3–4 пари), які модеруються акушером-гінекологом та психологом. Зустріч не супроводжується реєстрацією учасників з фіксацією їхніх особистих даних, що надає їй більшої конфіденційності. Після знайомства пацієнткам та їхнім партнерам пропонують описати історію репродуктивної втрати, що окреслює коло обговорюваних на зустрічі проблем, а саме – найбільш поширених причин саме тих форм репродуктивних втрат, які трапились в учасників. Уже на цьому етапі привертає на себе увагу особливість поведінки чоловіків-партнерів – вони надзвичайно глибоко вивчають проблему, мають вже достатньо багато інформації щодо неї, отриманої з інтернет-джерел або від колег та знайомих. Така зацікавленість власне пари у подоланні проблеми є дуже вагомим аргументом необхідності проведення консультацій сімейного типу.

Отримавши інформацію про історію репродуктивних втрат присутніх пар, модератори зустрічі визначають план обговорення, що охоплює можливі причини невиношування або мертвородження. Найбільш частими темами для спілкування є такі:

Недостатність лютеїнової фази (НЛФ), що патогенетично проявляється недостатньою продукцією прогестерону жовтим тілом яєчника, є однією з найбільш поширених причин мимовільних викиднів у I триместрі вагітності. Згідно з визначенням, НЛФ – стан, в основі якого лежить дефіцит прогестерону, що проявляється скороченням другої фази циклу до 12 днів та менше, відставанням дозрівання ендометрія від фази циклу більш ніж на 2 дні. Порушення секреторної трансформації ендометрія, власне, і є підґрунтям неповноцінної імплантації. НЛФ може мати функціональний характер – до 18 років та після 35 років, на тлі надмірного фізичного та психологічного навантаження, а також патологічний. Королівський колежд акушерства та гінекології, розглядаючи проблему НЛФ в аспекті її значення у патогенезі передменструального синдрому, запропонував окреслити причини як 5 «Г»:

- гіперпролактинемія,
- гіпотиреоз,
- гіповітаміноз D,
- гіперандогенемія,

– гіпергонадотропна овуляторна дисфункція, під якою розуміють хронічний запальний процес придатків матки [21].

Для діагностики НЛФ на етапі прегравідарної підготовки використовують 2–3-кратне визначення концентрації прогестерону у сироватці у другу фазу менструального циклу, визначення співвідношення вмісту прогестерону у першу та другу фазу циклу, що має перевищувати 10. Допоміжними способами виявлення нестачі прогестерону є вимірювання базальної температури (різниця між найменшим значенням першої фази та максимальним у другу фазу повинна перевищувати 0,4 °С) [7] та дослідження реологічних властивостей цервікального слизу (метод Біллінгса), що лежить в основі системи NaPro – Natural Programing Reproduction. НЛФ має також ознаки змін кровотоку самого яєчника та фолікула, які виявляють, застосовуючи доплерометричний метод при ультразвуковому дослідженні, – високий індекс резистентності наприкінці фолікулярної та на початку лютеїнової фази циклу (понад 0,52), підвищення швидкості кровотоку у стінці домінантного фолікула до 12 см/с та більше у першій фазі циклу, а також недостатня васкуляризація жовтого тіла (менше 60% поверхні) у другій фазі [1].

Margalioth E. et al. (2006) систематизували причини втрат вагітності на 3 групи, а саме – пов'язані з:

- дефектами розвитку ембріона,
- неповноцінною здатністю ендометрія до імплантації та розвитку трофобласта,
- недостатньою взаємодією між цими чинниками.

Механізми невиношування вагітності при НЛФ, пов'язані з недостатньою секреторною трансформацією ендометрія, – протоки залоз звуення, секретія в них недостатня, недорозвинені спіральні артерії, що мають стати основою формування хоріона. Водночас виявляють нерівномірність експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів, що замикає коло недостатнього впливу прогестерону та неможливості повноцінної імплантації. Проте навіть за умови успішного прикріплення плідного яйця та формування хоріона, що у подальшому візьме на себе функцію синтезу прогестерону, недостатня концентрація прогестеронових рецепторів у стромі призводить до підвищеної активності антиангіогенних чинників. Сучасна концепція патогенезу прееклампсії та плацентарної дисфункції передбачає роль балансу ангіогенних та антиангіогенних чинників у I триместрі вагітності. Саме тому більшість акушерських синдромів наразі прийнято асоціювати з недостатнім впливом прогестерону на ендометрій на ранніх стадіях розвитку вагітності [3].

У концепції недостатнього розподілення рецепторного апарату роль у формуванні невиношування вагітності віддається нерациональному застосуванню стероїдних гормонів. Тривале вживання естрогенових препаратів посилює процеси проліферації ендометрія, що не супроводжується адекватним накопиченням прогестеронових рецепторів, але посилює запальну реакцію.

Роль недостатньої секретії прогестерону у невиношуванні вагітності не обмежується впливом на ендометрій. Прогестерон десенсибілізує міоетрій до дії окситоцину, блокує транспорт іонів кальцію у цитоплазму міоцита, а також чинить специфічну дію на імунну систему [6]. Відкриття молекули, яка через свою дію отримала назву прогестерон-індукованого блокувального фактора, змінило погляди на імунологію вагітності. Цей фактор сприяє перемиканню імунної відповіді з Th-1-шляху на Th-2, що супроводжується домінуванням утворення протизапальних цитокінів з їхньою протективною стосовно вагітності дією [27].

На етапі планування вагітності у разі виявлення прогестеронової недостатності жінкам призначали препарат натурального прогестерону в дозі, яку виробник зазначає як профілактичну.

На особливу увагу заслуговують дані стосовно ефективності призначення екзогенного прогестерону жінкам із загрозою викидня (до основної групи було включено жінок з геморагічними вагінальними виділеннями як чітким критерієм загрози переривання вагітності).

У 48 центрах Великої Британії було проведено дослідження PRISM (progesterone in spontaneous miscarriage). Натуральний прогестерон призначали вагінально з дня появи геморагічних виділень до 16 тиж вагітності. Кінцевим результатом було народження живої дитини у гестаційний термін після 34 тиж. Серед усіх вагітних, включених до дослідження, кінцевий ефект при призначенні вагінального натурального прогестерону було досягнуто на 3% частіше, ніж у групі плацебо, що не мало статистичної вірогідності. Проте при порівнянні жінок, що вже мали попередньо переривання однієї або більше вагітностей, ця різниця уже сягала 5%, у групі, де попередніх викиднів уже було 3 та більше, – 15%. На підставі цих даних автори рекомендують уникати призначення прогестерону жінкам із загрозою переривання першої вагітності та призначати його з високим ступенем доказовості жінкам за наявності одного та більше викиднів в анамнезі [13].

Тромбофілія є визнаним чинником невиношування та інших акушерських ускладнень. За даними деяких авторів, 40–50% жінок з репродуктивними втратами мають позитивний результат при обстеженні на один з видів тромбофілії [13]. Поняття тромбофілії передбачає схильність до надмірної активності прокоагулянтної ланки гемостазу. Беручи до уваги складність та багаторівневість регуляції системи згортання крові, зрозуміло, що тромбофілія не проявляє себе яскраво у повсякденному житті. У разі вродженого походження тромбофілії при ретельному опитуванні пацієнтки вдається з'ясувати про ранній дебют серцево-судинних захворювань або тромбози у її батьків. Найбільш поширеними формами успадкованих тромбофілій є:

- мутація Leiden (частота у популяції 3,4–5,0%) [23],
- мутація гена протромбіну G20210A (частота у популяції 0,5–0,8%),
- мутації метилтетрагідрофолатредуктази C677T (6–8% у гомозиготному стані TT) та A1298C (8–12% у гомозиготному стані CC) [16, 24],
- мутація інгібітора плазміногену 4G/5G (поліморфізм 4G/4G у 20% популяції) [25].

Не вдаючись до патогенезу розладів при кожній із наведених мутацій, зазначимо, що спільними для них є не лише властивість зсувати баланс системи гемостазу у бік гіперкоагуляції, яка призводить до дифузного тромбоутворення у судинах хоріона, що формується, але і порушувати процес нормальної інвазії трофобласта [8]. Крім того, розлади фолатного обміну, кодовані мутаціями генів метилфолатредуктази та метилтетрагідрофолатредуктази, є чинниками вроджених вад розвитку, що чітко продемонстровано для синдрому Дауна та дефектів невральної трубки. У рамках проекту рекомендації щодо обстеження на успадковані тромбофілії отримують 70–80% пар, у половині випадків тести мають позитивне значення.

Серед усіх описаних вроджених тромбофілій найбільший ризик венозного тромбоемболізму властивий мутації Leiden та мутації гена протромбіну. Зокрема, це можна пояснити типом успадкування ознаки –аутосомно-домінантним, тобто прояви гіперкоагуляції спостерігають навіть у гетерозигот [28].

Останнім часом активно обговорюється роль властивостей ендометрія у регуляції імплантації ембріона. Зокрема, роль прозапальних цитокінів реалізується у блокуванні інвазії та адгезії нездорового зародка. Порушення цього механізму реалізується імплантацією генетично неповноцінних зародків та звичними втратами вагітності і має назву суперфертильності. Мутація Leiden та гена протромбіну, на відмі-

ну від інших генетичних поліморфізмів факторів регуляції гемостазу, супроводжується успішною імплантацією та припиненням розвитку вагітності на післяімплантаційній стадії.

Обов'язково слід відзначити інший механізм впливу дефектів генів фолатного обміну, зокрема йдеться про мутацію гена метилтетрагідрофолатредуктази, що полягає у заміщенні цитозину на тимін у положенні 677. Функція фермента полягає у метилюванні гомоцистеїну до метіоніну, кофактором у цьому процесі виступає фолієва кислота. Накопичення гомоцистеїну порушує ділення клітин, особливо чутливою є нервова тканина через високу насиченість рецепторів до нього. Дефекти невральної трубки – від аненцефалії, spina bifida до синдрому Арнольда–Кіарі – можуть виступати недіагностованими причинами звичного невиношування. Формування невральної трубки відбувається до 26-го дня гестації, тобто часом до усвідомлення пацієнткою того, що вона вагітна. Саме тому у разі виявлення мутацій генів фолатного обміну вживання фолієвої кислоти необхідно розпочинати на етапі планування вагітності. В Україні рекомендованою дозою для жінок, що планують вагітність, традиційно вважають 400 мкг на добу. Утім, є дані про доцільність призначення пацієнткам – гетерозиготам за описаною мутацією – дози 2 мг на добу, а гомозиготам – гіпердози 5 мг на добу. Ці дані стосуються ефективності попередження вад розвитку невральної трубки. У нашій практиці жінкам, у яких у процесі обстеження було виявлено мутації одного чи кількох генів з групи фолатного обміну, призначають 1 мг фолієвої кислоти на етапі прегравідарної підготовки за 2–3 міс до планованого зачаття [4].

Набута форма тромбофілії реалізується шляхом циркуляції антитіл до фосфоліпідів. В основі антифосфоліпідного синдрому лежить аутоімунне утворення антитіл до важливих структурних елементів клітинної мембрани, для взаємодії антитіл з аутоантигенами необхідною є участь кофактора β2-глікопротеїну.

Залежно від локалізації фосфоліпиду у товщі клітинної мембрани (а це, у свою чергу, залежить від електричного заряду його неліпідної частини) циркуляція антитіл до нього має різне патогенетичне значення. Класична точка зору передбачає, що циркуляція антифосфоліпідних антитіл чинить тромботичну дію шляхом зміни нормальної конфігурації клітинної стінки.

Фосфоліпіди з негативним електричним зарядом (фосфатидилетаноламін, фосфатидилсерин, кардіоліпін) розташовані переважно на внутрішній поверхні клітинної мембрани, нейтрально заряджені – фосфатидилхолін та фосфатидилінозитол – на зовнішній поверхні клітини. Така асиметрія є результатом досить енерговитратного процесу. З позицій класичної імунології, поява антитіл до фосфоліпідів внутрішньої поверхні неможлива без їхньої екстерналізації, яка є невідмінною складовою апоптозу.

Тобто поява у вільній циркуляції антитіл до негативно заряджених фосфоліпідів може свідчити про несприятливий стан ендотелію [20]. До слова, неадекватну активність процесів апоптозу виявлено у тканині плаценти при передчасних пологах, на відміну від своєчасного спонтанного розродження [15].

Циркуляція антитіл до фосфоліпідів, крім класичного для них механізму надмірної активації тромбоутворення, призводить до порушення розвитку ембріона шляхом пригнічення утворення хоріонічного гонадотропіну, порушення інвазії трофобласта, розладів регуляції цитокінів.

Призначення низькомолекулярного гепарину показано у разі двократного з інтервалом у 6 тиж виявлення антитіл до фосфоліпідів, а також при позитивних результатах тесту на деякі форми поліморфізму.

Н. Yuksel et al. (2014) проаналізували ефективність призначення низькомолекулярного гепарину жінкам зі звичним

невиношуванням без виявленої причини. До обсерваційного дослідження не було включено жінок, у яких в результаті обстеження виявлено дефіцит прогестерону, аномалії будови матки, а також циркуляцію антифосфоліпідних антитіл або одну з 6 найбільш поширених форм вродженої тромбофілії. Профілактичну дозу низькомолекулярного гепарину призначали з моменту візуалізації серцебиття за допомогою ультразвукового дослідження; контрольна група лікування не отримувала. Рівень живонародження у групі призначення низькомолекулярного гепарину сягнув 85%, у групі контролю – 66%; відмінностей мають статистичну вірогідність. Відмінностей за частотою ускладнень пологів та неонатальної захворюваності виявлено не було.

Автори пояснюють свої результати можливістю існування досі не вивчених або малопоширених форм вродженої тромбофілії у жінок з повторними втратами вагітності та підкреслюють необхідність більш широких досліджень щодо доцільності призначення антитромботичної терапії при повторних втратах вагітності. Ефективність такого призначення має у своїй основі потенціювання дії антитромбіну, зв'язування власне антитіл до фосфоліпідів, що попереджає як патологічний процес інвазії цитотрофобласта [14], так і тромбоутворення на поверхні ендотелію [16]. Крім того, призначенням на етапі планування вагітності низькомолекулярним фракціям гепарину властивий помірний прозапальний вплив на етапі нідації та формування хоріона, що є необхідним для нормального розвитку гестаційного процесу [18].

Сифіліс у вагітній класично вважають причиною невиношування вагітності та формування вад розвитку плода. I. Stafford et al. (2018) звернули увагу на стрімке збільшення кількості інфікованих цим збудником у США протягом останніх 2 декад. Так, на початок 2001 року було зафіксовано найнижче значення частоти інфікування з часу початку реєстрації – 2,1 на 100 тис. населення. На кінець 2018 року цей показник сягнув 15,1 на 100 тис. населення. У США це пов'язують з відмовою від рутинного обстеження вагітної на сифіліс у деяких штатах. Відповідно зросла і частота вродженого сифілісу – від 9,2 на 100 тис. живонароджених у 2013 році до 33,1 – у 2018 році [26].

В Україні відсутні істинні дані про інфікування сифілісом як у популяції, так і серед причин перинатальних втрат. Цьому сприяє і все більш популярна тенденція до пізнього першого звертання до лікаря для обліку щодо вагітності, коли поміж пошуком різних супутніх станів та ускладнень даної вагітності втрачають оптимальний час для регламентованого рутинного обстеження. Рання стадія інфікування сифілісом у вагітній супроводжується інфікуванням новонародженого у 40–70% випадків, пізній – у 10%. Мертвонародження спостерігають у кожній третій жінки, зараженої сифілісом, незалежно від часу, що минув від початку зараження [9]. При цьому інфікування жінок з репродуктивними втратами на початку II триместра взагалі не реєструють через відсутність відповідного обстеження. Саме тому всім жінкам, що на момент втрати вагітності не пройшли обстеження на сифіліс, рекомендуємо його у рамках діагностичного пошуку. У рамках роботи проекту при такому рутинному обстеженні виявлено випадок прихованого перебігу цієї інфекції, був розроблений план лікування, який сприяв народженню здорової дитини.

Досить часто наведені найбільш поширені причини невиношування відсутні під час детального обстеження пари. Не слід у таких випадках нехтувати можливими імунологічними причинами переривання вагітності. Наразі існує кілька імунологічних гіпотез втрат вагітності на малих термінах. Одна з них ґрунтується на значенні блокувальних антитіл, що першими формують імунну відповідь при появі в організмі зародка з чужерідними (батьківськими) антигенами на поверхні. Маючи обмежену здатність зв'язувати комплемент,

такі антитіла фіксуються на поверхні трофобласта, проте не спричинюють його пошкодження, а навпаки – захищають від презентації імунокомпетентним клітинам та відповідно від формування ними повноцінних антитіл. Недостатнє утворення блокувальних антитіл може бути пов'язане з близькою спорідненістю батьків за HLA (імітація родинних шлюбів) або зі значною імунізацією організму жінки численними чоловічими антигенами (велика кількість статевих партнерів) [2].

Іншою концепцією імунного невиношування є можлива зміна балансу натуральних кілерів (НК).

Розширення можливостей молекулярних досліджень дозволило виділяти з сироватки протеїни зі зміненою структурою, специфічні для різних захворювань. Так, для звичного невиношування виявились чутливими такі фактори, як:

- мутований протромбін, інгібітор інтер- α -трипсину (беруть участь у процесах тромбоутворення),
- ангіотензиноген (уражує розвиток ембріону за рахунок порушення ангиогенезу),
- міогенактивована протеїназа-14 (посилює апоптоз клітин ембріона),
- ядерний автоантигенний спермальний протеїн (порушує процес імплантації) тощо [11, 19].

Вивчення подібних чинників наразі має науково-експериментальне значення, проте цілком можливо, що через декілька десятиліть один або кілька з них стануть скринінговими для визначення причини невиношування.

Попри поглиблення сучасних діагностичних можливостей, близько половини всіх випадків втрат вагітності не знаходять свого пояснення, що окреслює перспективи подальших досліджень.

Після детального визначення можливих причин репродуктивних втрат, розроблення для кожної пари попереднього індивідуального плану обстеження, призначення наступної індивідуальної зустрічі ініціатива переходить до психолога, присутність якого під час медичної частини вже окреслює питання, які необхідно обговорити.

Втрата дитини – важка травматична подія у житті родини. Переживання горя втрати супроводжується низкою тяжких страждань, а коли це перинатальна втрата – ще й фізіологічно зумовленими факторами гормональних порушень та стану здоров'я у цілому. Роль психолога у переживанні горя втрати вбачається у супроводі процесу горювання, виявленні індивідуального стилю горювання та психоедукації.

На людину у процесі переживання втрати впливають:

- соціально-культурні особливості середовища;
- попередній досвід втрат;
- особистісні особливості;
- система вірувань і цінностей;
- близьке оточення тощо.

Тому психолог у своїй роботі повинен урахувати безліч контекстів і вибудовувати роботу з родиною, розуміючи, що існують різні реакції на горе, засновані на індивідуальних і соціально-культурних відмінностях. Сучасні зарубіжні дослідники не ділять процес горювання на будь-які стадії, а розглядають окремо визначений вид втрати: втрата дитини, чоловіка або партнера, батька, друга, сиблінга, домашньої тварини, суїцид. Також зараз велике значення мають дослідження індивідуальних стилів горювання, важливість збереження зв'язку з минулим, особливості особистих реакцій, зумовлених культурними, соціальними та іншими контекстами. Горе можна переживати нормально або у патологічній формі. В останньому випадку спостерігається спотворене, відстрочене, хронічне, пригнічене або передчасне горе. Для нормального переживання горя людини необхідний емоційний катарсис, тобто вивільнення всіх емоційних станів. У нормальному процесі переживання горя людина у результаті

визнає факт втрати, відділяється від фігури минулого, продовжує жити далі, створюючи інші стосунки і нові смисли, а місце, що звільнилося після втрати, займає щось або хтось інший.

Наразі стадії горювання (зазвичай це шок, гнів, торги/компроміс, депресія, сепарація/адаптація) існують як абстрактна конструкція, яка не впливає на реальний процес горювання. Хтось їх проходить саме так, як говорили колись дослідники, хтось робить це частково, хтось по кілька разів, а хтось переживає щось своє і відчуває зовсім інші стани. Психолог відштовхується від того, що немає універсальних і послідовних фаз горювання, а є індивідуальний досвід скорботи [30].

Продовження «стосунків» з померлим – це нормальна практика у процесі горювання, варіант адаптації до втрати, а повернення до звичайного життя можливо без остаточної сепарації від минулого.

Процес горювання може сильно відрізнятись залежно від об'єкта втрати і способу його відходу, тому робота з перинатальною втратою ускладнюється тим, що стосунки з втраченою дитиною ще не сформовано у повному розумінні, але в ці стосунки «інвестовано» багато надій, смислів, сподівань та формування нових рольових ідентифікацій майбутніх батьків.

Вкрай важливо виявити індивідуальний стиль горювання, адже якщо людина з якихось причин не дотримується свого стилю, то її процес переживання втрати може стати патологічним. Патологічне горе проявляється у дисонуючих реакціях, таких, як [12]:

– придушення почуттів: намагання приховати свої переживання перед оточуючими;

– управління іміджем: «надається» на себе маска «правильного горювання», яка ніяк не відображає реальних почуттів людини;

– каяття: у переживанні втрати людина відчуває себе хворою, божевільною, надмірно черствою або емоційною порівняно із загальноприйнятою нормою.

Дисонанс може виникати у відповідь на невідповідність соціальним ролям, культурним нормам, традиціям і ритуалам конкретної сім'ї [30].

Завдання процесу горювання можна виразити так:

1. Визнати факт втрати.

2. Пережити біль втрати.

3. Налогодити оточення, у якому відчувається відсутність померлого.

4. Вибудувати нове ставлення до померлого і продовжувати жити.

Протягом 3 років роботи проекту проведено понад 20 зустрічей. Не маючи наукової мети, засновники не проводять чіткого катамнестичного спостереження, проте більшість жінок для подальших індивідуальних консультацій звертаються саме до Перинатального центру.

У 20 пар було зафіксовано настання вагітності завдяки індивідуально розробленій прегравідарній підготовці, заснованій на результатах обстеження, спостереження під час вагітності, що також враховує супутній патологічний процес. У всіх 20 пар вагітність було збережено до терміну фізіологічних пологів. Усі пологи відбулись у Перинатальному центрі, шлях розродження було обрано за акушерськими показаннями, випадків мертвородження та перинатальної летальності не зафіксовано. Іншими словами – усі вагітності стали материнством.

Сведения об авторах

Загородня Александра Сергеевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 687-32-68. E-mail: gyner2007@gmail.com
Беляя Виктория Владимировна – КНП «Перинатальный центр г. Киева», 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9
Яроцкая Юлия Олеговна – КНП «Перинатальный центр г. Киева», 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9
Клюшанова Александра Игоревна – ВОО «Арт-терапевтична асоціація», м. Киев, просп. Отрадный, д. 61, кв. 8.
Акимова Алена Владимировна – КНП «Перинатальный центр г. Киева», 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдулаев Р.Я. Ультрасонография/ Р.Я. Абдулаев, Т.С. Головкин – Харьков: Нове слово, 2009. – 180 с.
2. Андрейчин М.А. Иммунологічна толерантність та імунологія репродукції (в кн. Клінічна імунологія та алергологія)// М.А. Андрейчин, В.В. Чоп'як, І.Я. Господарський. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 175–179.
3. Венцківська І.Б. Нові підходи до оцінки стану плацентарного кровообігу при тяжких формах прееклампсії/ І.Б. Венцківська, Я.М. Вітовський, О.С. Загородня //Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2017. – Вип. 2 (40). – С. 40–45.
4. Веропотвелян Н.П. Частота встречаемости полиморфизма С677Т гена МТНFR у женщин с дефектами нервной трубки у плода и подходы к индивидуальной прееконтрацепционной профилактике/ Н.П. Веропотвелян, Л.А. Кодунов, Ю.С. Погуляй// Здоровье женщины. – 2016. – № 1 (107). – С. 99–102.
5. Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему/ С.И. Жук, Я. Калинка, В.М. Сидельникова //Здоровье Украины. – 2017. – № 5 (1). – С. 35.
6. Майоров М.В. Гестагены в акушерско-гинекологической практике / М.В. Майоров // Провизор. – 2004. – № 7. – С. 26–29.
7. Стрельцова Т.Р. Клинический опыт негормональной коррекции недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста /Т.Р. Стрельцова, Н.Р. Симонова //Здоровье женщины. – 2019. – № 4 (140). – С. 24–26.
8. Azem F. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures /F. Azem, A. Many, I. Ben Ami, I. Yovel, A. Amit et al.//Hum Reprod. – 2004. – N 19 (2). – P. 368–70.
9. Bowen V. Increase in incidence of congenital syphilis: United States, 2012–2014 /N. Bowen, J. Su, E. Torrone et al.// MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2010. – N 59. – P. 413–417. doi:10.15585/mmwr.mm6444a3
10. Bykowska K. Prevalence of G20210A prothrombin gene mutation in Poland/ K. Bykowska, B. Vertun-Baranowska, J. Windyga, S. Łopaciuk//Pol Arch Med Wewn. – 2000. – N 104. – P. 729–733.
11. Chang-Zhu Pei. Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects/ Chang-Zhu Pei, Young Ju Kim, Kwang-Hyun Baek// Obstet Gynecol Sci. – 2019. – N 62 (4). – P. 212–223. https://doi.org/10.5468/ogs.2019.62.4.212
12. Clayton P. Mourning and depression: Their similarities and differences/ P. Clayton, M. Herjanic //Can. Psychiatr. Assoc. J. – 1974. – Vol. 19. – P. 309–312.
13. Coomarasamy A.A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy /A. Coomarasamy, A. Devall, V. Cheed, H. Harb, L. Middleton et al. // N Engl J Med. – 2019. – N380. – P. 1815–1824. DOI: 10.1056/NEJMoa1813730
14. Erden O. Investigation of the effects of heparin and low molecular weight heparin on E-cadherin and laminin expression in rat pregnancy by immunohistochemistry /O. Erden, A. Imir, T. Guvenal, A. Musle-
15. hidinoglu, S. Arici, M. Cetin, A. Cetin// Hum Reprod. – 2006. – N 21 (11). – P. 3014–8.
16. Gomez-Lopez N. Preterm labor in the absence of acute chorionic amnionitis is characterized by cellular senescence of the chorioamniotic membranes /N. Gomez-Lopez, R. Romero, O. Plazayo et al.// Am J Obstet Gynecol. – 2017. – N 217. – P. 592.e1-17.
17. Hirsh J. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin/ J. Hirsh, S. Anand, J. Halperin, V. Fuster//Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2001. – N 21(7). – P. 1094–6.
18. Gordon CS Prevention of stillbirth/ CS Gordon, MD Smith// The obstetricians and gynecologist. 2015. – N 17. – P. 183–7. https://doi.org/10.1111/tog.12197
19. Han C. Aspirin and heparin effect on basal and antiphospholipid antibody modulation of trophoblast function /C. Han, M. Mulla, J. Brosens, L. Chamley, Paidas MJ, Lockwood CJ, Abrahams VM//Obstet Gynecol. – 2011. – N 118 (5). – P. 1021–8.

19. Kim YS. Proteomic analysis of recurrent spontaneous abortion: identification of an inadequately expressed set of proteins in human follicular fluid /YS Kim, MS Kim, SH Lee, BC Choi, JM Lim, KY Cha. // Proteomics. – 2006. – N 6. – P. 3445–3454.
20. Leush S. The structure of antiphospholipid antibodies circulation investigated in pregnancy I and II trimester /S. Leush, I. Ventskiv's'ka, O. Zahorodnia //Здоровье женщины. – 2019. – № 4 (140). – С. 55–58.
21. Management of premenstrual syndrome. Green-top Guideline. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. BJOG. – 2016. – N 48.
22. Margalioth EJ. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET/ EJ Margalioth, A. Ben-Chetrit, M Gal, T Eldar-Geva //Hum Reprod. – 2006. – N 21. – P. 3036–43.
23. Mazoyer E. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutation in a large French population selected for nonthrombotic history: geographical and age distribution /E. Mazoyer, L. Ripoll, R. Gueguen, L. Tiret, J. Collet et al. //Blood Coagul Fibrinolysis. – 2009. – N 20 (7). – P. 503–510. doi:10.1097/MBC.0b013e32832f5d7a
24. Morales-Borges J. Prevalence of MTHFR C677T and A1298C Mutations and Thrombophilia in Puerto Rico/ J. Morales-Borges //J Blood Disorders Transf. – 2014. – N 5. – P. 5–7. DOI: 10.4172/2155-9864.10002
25. Sogutlu S. The prevalence of 4G/5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene in central serous chorioretinopathy and its association with plasma PAI-1 levels/ S. Sogutlu, A. Yazici, B. Eser, M. Erol, A. Kilic et al. //Cutan Ocul Toxicol. 2014. – N 33 (4). – P. 270–4. doi: 10.3109/15569527.2013.854372
26. Stafford I Ending Congenital Syphilis/ I. Stafford, P. Sánchez, B. Stoll // JAMA. Published online November 11, 2019. doi:https://doi.org/10.1001/jama.2019.17031
27. Szekeres-Bartho J. Progesterone as an immunomodulatory molecule / J. Szekeres-Bartho, A. Barakonyi, G. Par // Jnt. Immunopharmacol. – 2001. – Vol. 1 (6). – P. 1037–1048.
28. Tsikouras P. Thrombophilia and Pregnancy: Diagnosis and Management /P. Tsikouras, T. Dettoreou, X. Anthoulaki, A. Bothou, A. Chalkidou et al. //Intech Open, DOI: 10.5772/intechopen.85005. https://www.intechopen.com/online-first/thrombophilia-and-pregnancy-diagnosis-and-management
29. Visser J. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial /J. Visser, V. Ulander, F. Helmerhorst, K. Lampinen, L. Morin-Papunen, K. Bloemenkamp, R. Kaaja// Thromb Haemost. – 2011. – N 105 (2). – P. 295–301.
30. Worden J. Grief Counseling and Grief Therapy //A Handbook for the Mental Health Practitioner, Fourth Edition Publisher: Springer Publishing Company, Incorporated, 2008. – 248 p.
31. Yuksel H. Low molecular weight heparin use in unexplained recurrent miscarriage/ H. Yuksel, S. Kayatas, A. Boza, M. Api, A. Ertekin, C. Cam// Pak J Med Sci. – 2014. – N 30(6). – P. 1232–1237. doi:10.12669/pjms.306.5477

Статья поступила в редакцию 18.06.2020

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 (IIJIF)
- Hinari



УДК 614.2

Результаты вивчення факторів ризику розвитку цереброваскулярних хвороб у жінок міста Києва

Г.О. Слабкий¹, М.М. Прокопів²

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Цереброваскулярні хвороби (ЦВХ) у розвинутих країнах світу посідають друге місце серед всіх причин смерті та стають головною причиною інвалідизації населення в працездатному віці. Профілактика розвитку цереброваскулярних захворювань скерована на усунення або зменшення дії факторів ризику.

Мета дослідження: встановлення факторів ризику розвитку ЦВХ у жінок віком до 40 років, які проживають у м. Києві.

Матеріали та методи. З використанням соціологічного методу було опитано 420 жінок віком до 40 років, які проживають у м. Києві. Для проведення дослідження було використано адаптовану універсальну анкету. Результати обробляли з використанням статистичного методу та методу структурно-логічного аналізу.

Результати. Установлено, що до 32,0% жінок мають фактори ризику розвитку ЦВХ медичного характеру, до 69,0% – спадкового характеру, до 69,0% – такі, що пов'язані зі способом життя, та до 32,0% – соціально-економічного характеру. Серед жінок без встановленого діагнозу ЦВХ гіпертонічну хворобу фіксували у 24,6±2,2% опитаних. При цьому 21,9±2,1% з них не виконують рекомендацій лікаря щодо способу життя та 13,8±1,7% – рекомендацій лікаря щодо вживання лікарських засобів.

Серед жінок із встановленим діагнозом ЦВХ гіпертонічну хворобу реєстрували у 31,7±2,3% опитаних. При цьому з них не виконують рекомендацій лікаря щодо способу життя 48,7±2,5% та рекомендацій лікаря щодо вживання лікарських засобів 38,5±2,4%. Зазначене є високим ризиком розвитку церебрального інсульту.

Заключення. Серед жінок м. Києва віком до 40 років встановлено високий рівень наявності факторів ризику розвитку цереброваскулярних захворювань, що потребує впровадження комплексних інформаційно-оздоровчих профілактичних програм.

Ключові слова: м. Київ, жінки, цереброваскулярні хвороби, фактори ризику.

The results of the risk factors study for the development of cerebrovascular diseases in women in kyiv city

G.O. Slabkiy, M.M. Prokopiv

Cerebrovascular diseases in the leading countries of the world occupy the second place among all the causes of death and become the main cause of disability of the population in working age. Preventive measures for the development of cerebrovascular disease are directed at eliminating or reducing the impact of risk factors of disease.

The objective: to define risk factors for the development of cerebrovascular disease in women under the age of 40 years residing in Kyiv.

Materials and methods. 420 women under the age of 40 years residing in Kyiv were questioned with the use of sociological method. A universal adapted questionnaire was used to conduct the research. The results were processed with the application of statistical method and the method of structural-and-logical analysis.

Results. It has been defined that up to 32.0% of women have risk factors for developing cerebrovascular diseases of medical nature, up to 69.0% – of hereditary nature, up to 69.0% – of those associated with lifestyle and 32.0% – of socio-economic nature. Among women who did not have a diagnosis of cerebrovascular disease 24.6±2.2% of the polled have hypertensive disease. At the same time, 21.9±2.1% of them do not follow the doctor's recommendations on healthy lifestyle and 13.8±1.7% of them do not follow the recommendations of the doctor on taking medications.

Among women who have been diagnosed with cerebrovascular disease 31.7±2.3% of the polled have hypertensive disease. At the same time, 48.7±2.5% of them do not follow the doctor's recommendations on healthy lifestyle and 38.5±2.4% do not follow the recommendations of the doctor regarding the intake of medicines. All that leads to high risks of developing a cerebral stroke.

Conclusions. A high level of risk factors for cerebrovascular disease was defined among women aged up to 40 years of life residing in Kyiv that requires the introduction of comprehensive information and sanitary preventive programs.

Keywords: Kyiv, women, cerebrovascular diseases, risk factors.

Результаты исследования факторов риска развития цереброваскулярных заболеваний у женщин города Киева

Г.А. Слабкий, М.М. Прокопив

Цереброваскулярные болезни (ЦВБ) в развитых странах мира занимают второе место среди всех причин смерти и являются главной причиной инвалидизации населения в трудоспособном возрасте. При этом профилактика развития цереброваскулярных заболеваний направлена на устранение или уменьшение действия факторов риска.

Цель исследования: установление факторов риска развития ЦВБ у женщин в возрасте до 40 лет, проживающих в г. Киеве.

Материалы и методы. С использованием социологического метода было опрошено 420 женщин в возрасте до 40 лет, проживающих в г. Киеве. Для проведения исследования была использована адаптированная универсальная анкета. Результаты обрабатывали с применением статистического метода и метода структурно-логического анализа.

Результаты. Установлено, что до 32,0% женщин имеют факторы риска развития цереброваскулярных заболеваний медицинского характера, до 69,0% – наследственного характера, до 69,0% – такие, что связаны с образом жизни, и до 32,0% – социально-экономического характера. Среди женщин без установленного диагноза ЦВБ гипертоническую болезнь фиксировали у 24,6±2,2% опрошенных. При этом из них не выполняет рекомендации врача по образу жизни 21,9±2,1% и рекомендации врача по приему лекарств 13,8±1,7% опрошенных. Среди женщин с установленным диагнозом ЦВБ гипертоническую болезнь регистрировали у 31,7±2,3% опрошенных. При этом 48,7±2,5% из них не выполняет рекомендации врача по образу жизни и 38,5±2,4% – рекомендации врача по приему лекарств. Указанные факторы являются высоким риском развития церебрального инсульта.

Заклучение. Среди женщин г. Киева в возрасте до 40 лет выявлено высокий уровень наличия факторов риска развития цереброваскулярных заболеваний, что требует внедрения комплексных информационно-оздоровительных профилактических программ.

Ключевые слова: г. Киев, женщины, цереброваскулярные болезни, факторы риска.

Цереброваскулярні хвороби (ЦВХ) у розвинутих країнах світу посідають друге місце серед всіх причин смерті та стають головною причиною інвалідизації населення у працездатному віці [1, 6]. Профілактичні засоби щодо розвитку цереброваскулярних захворювань скеровані на усунення або зменшення дії факторів ризику. Дані фактори розділяють на декілька груп. До них належать фактори ризику спадкового і медичного характеру та фактори ризику соціально-економічного характеру і способу життя. До факторів ризику способу життя належать тютюнопаління, зловживання алкоголем, гіподинамія, тривале психоемоційне навантаження, гострий стрес [5].

Необхідно відзначити, що у хворих на гіпертонічну хворобу церебральний інсульт розвивається удвічі частіше, ніж в осіб з не підвищеним артеріальним тиском [2, 7].

Первинна профілактика розвитку цереброваскулярних захворювань включає постійний контроль та корекцію артеріального тиску і порушень ліпідного обміну, а також серцевого ритму, психологічного стану, передбачає раціональне харчування та заняття фізичною культурою тощо [3, 4].

Мета дослідження: встановлення факторів ризику розвитку ЦВХ у жінок віком до 40 років, які проживають у м. Києві.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З використанням соціологічного методу було опитано 420 жінок віком до 40 років, які проживають у м. Києві. Для проведення дослідження було використано адаптовану універсальну анкету.

Дані про респондентів наведено у табл. 1.

Із загальної кількості жінок-респондентів 297 (70,7%) не мали встановленого діагнозу ЦВХ, а у 123 (29,3%) був встановлений діагноз ЦВХ.

Серед жінок без встановленого діагнозу ЦВХ більшу частку становили жінки, які мали загальну (30,6%) чи середню спеціальну освіту (38,0%), були приватними підприємцями (24,9%), заміжні (47,5%), мали власну квартиру (57,6%) із задовільними житловими умовами (51,9%).

Серед жінок із встановленим діагнозом ЦВХ більшу частку становили жінки, які мали вищу освіту (31,7%), працювали в офісі (39,0%), заміжні (47,9%), мали приватну квартиру (66,7%) та були задоволені житловими умовами (69,9%).

Під час проведення соціологічного дослідження були дотримані принципи Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964–2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Європейської конвенції з використання хребетних тварин для експериментів (1986 р.),

Таблиця 1

Дані про жінок, які брали участь у дослідженні

Показник	Не мають ЦВХ		Мають ЦВХ	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Рівень освіти				
Загальна школа	91	30,6	37	30,1
Середня спеціальна	113	38,0	32	26,0
Незакінчена вища	34	11,4	15	12,2
Вища	59	20,0	39	31,7
Соціальне положення				
Навчається	39	13,5	12	9,8
Працює на підприємстві	34	11,5	13	10,6
Працює в офісі	59	19,9	48	39,0
Держслужбовець	31	10,4	26	21,1
Приватний підприємець	74	24,9	12	9,8
Домогосподарка	13	4,4	4	3,3
Інвалід	9	3,0	5	4,1
Тимчасово не працює	34	11,4	3	2,4
Інше	4	1,3	-	-
Сімейний стан				
Заміжня	141	47,5	59	47,9
Незаміжня	57	19,2	41	33,4
Розлучена одна	41	13,8	7	5,7
Розлучена з дітьми	43	14,5	16	13,0
Умови проживання				
Приватний будинок	14	4,7	3	2,4
Приватна квартира	171	57,6	82	66,7
Квартиру знімає	62	20,9	27	21,9
Гуртожиток	31	10,4	9	7,3
Проживає у родичів	14	4,7	2	1,6
Інше	5	1,7	-	-
Якість життя				
Задовільна	154	51,9	86	69,9
Складна	32	17,5	23	18,7
Незадовільна	91	30,6	14	11,4

Наявність у жінок факторів ризику розвитку цереброваскулярних хвороб медичного характеру

Фактор ризику	Не мають ЦВХ		Мають ЦВХ	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Гіпертонічна хвороба	73	24,6±2,2	39	31,7±2,3
Із них повністю виконує рекомендації лікаря щодо способу життя	9	12,3±1,6	-	-
Із них повністю виконує рекомендації лікаря щодо вживання лікарських засобів	10	13,7±1,7	4	10,3±1,5
Із них частково виконує рекомендації лікаря щодо способу життя	48	65,7±2,4	20	51,3±2,5
Із них частково виконує рекомендації лікаря щодо вживання лікарських засобів	50	16,8±1,9	24	61,5±2,4
Із них не виконує рекомендацій лікаря щодо способу життя	16	21,9±2,1	19	48,7±2,5
Із них не виконує рекомендацій лікаря щодо вживання лікарських засобів	13	13,8±1,7	15	38,5±2,4
Ішемічна хвороба серця	59	19,7±2,0	24	19,5±2,0
Цукровий діабет	31	10,4±1,5	16	13,1±1,7
Ожиріння I ступеня	34	11,4±1,6	12	9,7±1,5
Ожиріння II ступеня	21	7,0±1,3	7	5,7±1,2
Ожиріння III ступеня	9	3,0±0,9	4	3,2±0,9
Наявність пороку серця	12	4,0±1,0	6	4,9±1,1
Хронічний пієло(гломеруло)нефрит	19	6,4±1,2	9	7,3±1,3
Обструктивні захворювання органів дихання	34	11,4±1,6	17	13,8±1,7

відповідні положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств та Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) і відповідні закони України.

Отримані результати обробляли з використанням статистичного методу та методу структурно-логічного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході дослідження була вивчена та проаналізована частота наявності факторів ризику розвитку ЦВХ у жінок віком до 40 років, які проживають у м. Києві.

На початку дослідження у жінок вивчені та проаналізовані фактори ризику розвитку ЦВХ медичного характеру, які пов'язані з наявністю чи відсутністю певних хронічних захворювань. Крім того, були вивчені та проаналізовані деякі поведінкові характеристики жінок із гіпертонічною хворобою як основним фактором ризику розвитку ЦВХ.

Отримані результати наведено у табл. 2.

Аналіз даних, що наведені у табл. 2, дозволив встановити наступне.

Серед жінок без встановленого діагнозу ЦВХ гіпертонічну хворобу фіксували у 24,6±2,2% опитаних. При цьому з них не виконує рекомендацій лікаря щодо способу життя 21,9±2,1% та рекомендацій лікаря щодо вживання лікарських засобів 13,8±1,7%. З інших факторів ризику розвитку ЦВХ найбільш часто у даній когорті респондентів реєстрували ішемічну хворобу серця – у 19,7±2,0%, обструктивні захворювання органів дихання – у 11,4±1,6% та ожиріння I ступеня – у 11,4±1,6% і цукровий діабет – у 10,4±1,5%.

Серед жінок із встановленим діагнозом ЦВХ гіпертонічну хворобу фіксували у 31,7±2,3% опитаних. При цьому з них не

виконує рекомендацій лікаря щодо способу життя 48,7±2,5% та рекомендації лікаря щодо вживання лікарських засобів 38,5±2,4%. З інших факторів ризику розвитку ЦВХ найбільш часто у даній когорті респондентів встановлено ішемічну хворобу серця – у 19,5±2,0%, обструктивні захворювання органів дихання – у 13,8±1,7%, цукровий діабет – у 13,1±1,7%.

Проведений аналіз свідчить про те, що жінки з ЦВХ та більш високим рівнем освіти достовірно менше виконують рекомендації лікарів щодо способу життя та вживання ліків при гіпертонічній хворобі. Дана поведінка зазначених жінок є фактором ризику розвитку церебрального інсульту. Це може бути пов'язано з більш високим рівнем їхньої зайнятості на роботі та більш високим рівнем інтелектуального напруження.

Далі було вивчено та проаналізовано наявність в обстежених жінок факторів ризику розвитку ЦВХ спадкового характеру.

Отримані результати наведено у табл. 3.

Проведений аналіз наведених у табл. 3 результатів продемонстрував, що жінки, які брали участь у дослідженні, мають високий ризик розвитку ЦВХ спадкового характеру.

Так, серед жінок без встановленого діагнозу ЦВХ наявність у сімейному анамнезі гіпертонічної хвороби фіксували у 32,3±2,3% опитаних, ішемічної хвороби серця – у 30,9±2,3%, цереброваскулярної хвороби – у 28,3±2,3% та церебрального інсульту – у 13,1±1,7%.

Серед жінок із встановленим діагнозом ЦВХ наявність у сімейному анамнезі гіпертонічної хвороби реєстрували у 68,3±2,3% опитаних, ішемічної хвороби серця – у 57,7±2,5%, цереброваскулярної хвороби – у 47,9±2,5% та церебрального інсульту – у 26,0±2,2%.

Таблиця 3

Наявність у жінок факторів ризику розвитку цереброваскулярних хвороб спадкового характеру

Фактор ризику	Не мають ЦВХ		Мають ЦВХ	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Наявність у сімейному анамнезі гіпертонічної хвороби	96	32,3±2,3	84	68,3±2,3
Наявність у сімейному анамнезі ішемічної хвороби серця	92	30,9±2,3	71	57,7±2,5
Наявність у сімейному анамнезі церебрального інсульту	39	13,1±1,7	32	26,0±2,2
Наявність у сімейному анамнезі інфаркту міокарда	31	10,4±1,5	29	23,6±2,1
Наявність у сімейному анамнезі цереброваскулярної хвороби	84	28,3±2,3	59	47,9±2,5

Наявність у жінок факторів ризику розвитку цереброваскулярних хвороб, пов'язаних зі способом життя, та факторів ризику соціально-економічного характеру

Фактор ризику	Не мають ЦВХ		Мають ЦВХ	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Тютюнопаління у даний час	41	13,8±1,7	39	31,7±2,3
Кинула палити рік і більше тому	42	14,1±1,7	23	18,7±1,9
Зловживання алкоголем у даний час	5	1,7±0,7	6	4,9±1,1
Зловживання алкоголем у минулому	7	2,4±0,8	9	7,3±1,3
Малорухливий спосіб життя	106	35,7±2,4	84	68,3±2,4
Безсоння	54	18,2±1,9	43	34,9±2,4
Самотність	63	21,2±2,0	44	35,8±2,4
Психоемоційні навантаження на роботі	84	28,2±2,3	78	63,4±2,4
Скандали у сім'ї	14	4,7±1,1	12	9,7±1,5
Нераціональне харчування	99	33,3±2,4	82	66,7±2,4
Зловживання сіллю	34	11,4±1,6	27	21,7±2,1
Перебування за комп'ютером більше 8 год на добу	74	24,9±2,2	56	45,5±2,5
Наявність у сім'ї особи, яка потребує стороннього догляду	17	5,7±1,2	19	15,4±1,8
Постійна недостатність фінансових ресурсів	94	31,6±2,3	21	17,0±1,9
Відсутність власного житла	112	37,7±2,4	38	30,9±2,3

Наступним кроком дослідження було вивчення наявності у жінок м. Києва факторів ризику розвитку ЦВХ, пов'язаних із способом життя, та факторів ризику соціально-економічного характеру.

Отримані дані наведено у табл. 4.

Аналіз наведених у табл. 4 даних дозволив встановити наступне.

Серед жінок без встановленого діагнозу ЦВХ провідними факторами ризику розвитку цереброваскулярних захворювань, які пов'язані зі способом життя, та факторами ризику соціально-економічного характеру є:

- відсутність власного житла (37,7±2,4%),
- малорухливий спосіб життя (35,7±2,4%),
- нераціональне харчування (33,3±2,4%),
- постійна недостатність фінансових ресурсів (31,6±2,3%),
- психоемоційні навантаження на роботі (28,2±2,3%),
- перебування за комп'ютером більше 8 год на добу (24,9±2,2%),
- самотність (21,2±2,0%).

Серед жінок із встановленим діагнозом ЦВХ провідними факторами ризику розвитку цереброваскулярних захворювань,

які пов'язані зі способом життя, та факторами ризику соціально-економічного характеру є:

- малорухливий спосіб життя (68,3±2,4%),
- нераціональне харчування (66,7±2,4%),
- психоемоційні навантаження на роботі (63,4±2,4%),
- перебування за комп'ютером більше 8 год на добу (45,5±2,5%),
- самотність (35,8±2,4%),
- безсоння (34,9±2,4%).

ВИСНОВКИ

У результаті проведеного дослідження серед жінок м. Києва віком до 40 років встановлено високий рівень наявності факторів ризику розвитку цереброваскулярних захворювань, що потребує розроблення та впровадження комплексних інформаційно-оздоровчих профілактичних програм.

Перспективи подальших досліджень повинні бути пов'язані з вивченням якості життя жінок із цереброваскулярними захворюваннями.

Сведения об авторах

Слабкий Геннадий Алексеевич – Кафедра наук о здоровье ГВНЗ «Ужгородский национальный университет», 88000, г. Ужгород, пл. Народная, 1; тел.: (050) 171-16-48

Прокопів Марія Мирославівна – Кафедра неврології Національного медичного університету імені А.А. Богомольця, 01601, г. Київ, бул. Т. Шевченка, 13; тел.: (066) 268-35-27

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анализ тенденций заболеваемости цереброваскулярными болезнями жителей Гродненской области в 2001–2005 годы / С.Д. Кулеш [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2008. – № 1. – С. 58–61.
2. Гусев Е.И. Неврология. Национальное руководство / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1035 с.
3. Ждан В.М. Кардіологія в практиці сімейного лікаря: навч. посіб. / В.М. Ждан, Є.М. Кітура, М.Ю. Бабаніна та ін. – Полтава, 2008. – 430 с.
4. Міщенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні / Міщенко Т.С. // NeuroNews. – 2008. – № 3 (07). – С. 76–77.
5. Прокопів М.М. Фактори ризику розвитку цереброваскулярних хвороб у жителів мегаполіса / М.М. Прокопів, Г.О. Слабкий // Український вісник медико-соціальної експертизи. – 2019. – № 3–4 (33–34). – С. 7–12.
6. Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакін, Н.В. Верещагин. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 352 с.
7. Шнайдер Н.А. Інсулт. Церебральні ускладнення артеріальної гіпертонії / Н.А. Шнайдер, С.Ю. Никуліна – Ростов н/Д: Фенікс; Красноярськ: Издательские проекты, 2007. – 320 с.

Стаття поступила в редакцію 21.07.2020

Нейроімуннологія стресової вагітності

С.І. Жук, О.Д. Щуревська

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

Сьогодні практично кожна жінка є групою високого ризику щодо стресів під час вагітності, проте їхній характер, інтенсивність, тривалість впливу у всіх жінок різні. Групою надзвичайно високого ризику є вагітні, які проживають в умовах військової агресії, соціальних та гуманітарних криз. Період реактивної адаптації до стресу у них швидко змінюється дезадаптацією. Це відбувається за рахунок нейроімуннологічних механізмів, що надалі реалізується в ускладненому перебігу вагітності і пологів.

Мета дослідження: вивчення впливу стресорних факторів на функцію імунної системи у вагітних і їхньої можливої ролі у виникненні ускладнень гестації.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети було обстежено 78 вагітних у III триместрі гестації, які були розподілені на дві групи. До 1-ї групи (основної) увійшли 42 вагітні, вимушені переселенки з Луганської і Донецької областей; до 2-ї групи – 36 вагітних з фізіологічним перебігом гестації. Проводили загальноклінічні дослідження, психологічне тестування (за шкалою Спілберґера–Ханіна), а також імунологічні дослідження: визначення популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів крові за допомогою методу непрямой імунофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл CD3+, CD4+, CD8+ та обчисленням імунорегуляторного індексу CD4+ / CD8+, CD20+ і CD16+, функціональної активності лімфоцитів і рівня ЦИК.

Результати. У вагітних 1-ї групи (вимушені переселенки) визначали загальну лімфопенію і суттєве зростання рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦИК). Такі показники свідчать про стан вираженого пригнічення імунітету (лімфопенія), ускладненого перебігу вагітності, схильність до інфекційно-запальних процесів, більш тяжкого перебігу і тривалої реконвалесценції. У вагітних 2-ї групи кількість лімфоцитів знаходилась у межах нормативних показників, проте відзначали активацію числа Т-клітин (CD4+, CD8+, CD16+), а також їхню функціональну активність (РБТЛ), що свідчило про активацію стану Т-клітинної ланки імунітету.

Заключення. Результати дослідження доводять імуносупресивну роль психосоціальних факторів у жінок–вимушених переселенок і наявність у них стрес-індукованої декомпенсації психонейроендокринної системи.

Ключові слова: психонейроімуннологія, вагітність, тривожність, жінки–вимушені переселенки, стрес.

Neuroimmunology of stressful pregnancy

S.I. Zhuk, O.D. Shchurevska

Nowadays, almost every woman is at high risk because of stress during pregnancy, but their nature, intensity, duration of exposure are different for each woman. Extremely high-risk groups are pregnant women living in conditions of military aggression, social and humanitarian crises. The period of reactive adaptation to stress in them is rapidly changing maladaptation. This is due to neuro-immunological mechanisms, which are further implemented in the complicated pregnancy and childbirth.

The objective: is to establish the stressors effects on the function of the immune system of pregnant women and their possible role in the occurrence of complications of gestation.

Materials and methods. To achieve this goal, we surveyed 78 pregnant women in the third trimester of pregnancy. They were divided into 2 groups: 1 group (main) – 42 pregnant women, displaced from Lugansk and Donetsk regions, 2 group – 36 pregnant women with physiological pregnancy. General clinical studies, psychological testing (Spielberger–Hanin scale) and immunological studies: population and subpopulation composition of blood lymphocytes using the method of indirect immunofluorescence using monoclonal antibodies CD3+, CD4+, CD4+, CD8+, CD8+ CD20+ and CD16+, study of lymphocyte functional activity and determination of CIC were conducted.

Results. Total lymphopenia and significant increase in the level of circulating immune complexes (CIC) were found in pregnant women of the 1 group (forcibly displaced). This indicates a state of marked suppression of immunity (lymphopenia), complicated pregnancy, susceptibility to infectious-inflammatory processes, severe course and prolonged convalescence. The number of lymphocytes was within the normative parameters in pregnant women of the second group. Activation of the number of T cells (CD4+, CD8+, CD16+), as well as their functional activity (RBTL) were found. Which points at the activation of the T-cells immunity type.

Conclusions. The results of the study prove the immunosuppressive role of psychosocial factors in internally displaced women and the presence of stress-induced decompensation of the psychoneuroendocrine system in them.

Keywords: psychoneuroimmunology, pregnancy, anxiety, women–forcibly displaced, stress.

Нейроимуннология стрессовой беременности

С.И. Жук, О.Д. Щуревская

Сегодня практически каждая женщина является группой высокого риска возникновения стрессов во время беременности, но их характер, интенсивность, продолжительность воздействия различается у всех женщин. Группой крайне высокого риска являются беременные, проживающие в условиях военной агрессии, социальных и гуманитарных кризисов. Период реактивной адаптации к стрессу у них быстро меняется дезадаптацией. Это происходит за счет нейроиммунологических механизмов, что в дальнейшем реализуется в осложненном течении беременности и родов.

Цель исследования: изучение влияния стрессорных факторов на функцию иммунной системы у беременных и их возможной роли в возникновении осложнений гестации.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели были обследованы 78 беременных в III триместре гестации, которых разделили на две группы. В 1-ю группу (основную) вошли 42 беременные, вынужденные переселенки из Луганской и Донецкой областей; во 2-ю группу – 36 беременных с физиологическим течением гестации. Проводили общеклинические исследования, психологическое тестирование (по шкале Спилберґера–Ханіна), а также иммунологические исследования: определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов крови с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител CD3+, CD4+, CD8+ и вычислением иммунорегуляторного индекса CD4+ / CD8+, CD20+ и CD16+, функциональной активности лимфоцитов и уровня ЦИК.

Результаты. У беременных 1-й группы (вынужденные переселенки) определяли общую лимфопенію и существенный рост уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Такие показатели свидетельствуют о состоянии выраженного угнетения иммунитета (лимфопенія), склонности к осложненному течению беременности, инфекционно-воспалительным процессам, их тяжелому течению

и длительной реконвалесценции. У беременных 2-й группы количество лимфоцитов находилось в пределах нормативных показателей, однако отмечали активацию числа Т-клеток (CD4+, CD8+, CD16+), а также их функциональную активность (РБТЛ), что свидетельствовало об активации состояния Т-клеточного звена иммунитета.

Заключение: Результаты исследования доказывают иммуносупрессивную роль психосоциальных факторов у женщин–вынужденных переселенок и наличие у них стресс-индуцированной декомпенсации психонейроэндокринной системы.

Ключевые слова: психонейроиммунология, беременность, тревожность, женщины–вынужденные переселенки, стресс.

Загальновідомим є той факт, що стрес може мати прямий вплив на стан імунної системи з наступними системними і практично непрогнозованими наслідками. Це визначає надзвичайну актуальність даної проблеми. У сучасній медицині навіть сформувався її новий напрямок – психонейроімуннологія, досягнення якої використовуються лікарями всіх спеціальностей.

Разом з тим в акушерській практиці таких досліджень порівняно небагато і їхні результати іноді суперечливі. Це пов'язано з тими особливостями фізіологічних змін періоду гестації, які відбуваються на всіх рівнях і системах організму: психологічному, ендокринному та імунному.

Зокрема, навіть у нормі будь-яка вагітність сама по собі є нормативним (адаптивним) стресором для будь-якої жінки. Він зумовлює перебудову її психологічного статусу відповідно до потреб кожного триместра вагітності і підготовки до пологів. Також певні зміни відбуваються у нейроендокринній і імунній системах. Загальновідомою особливістю періоду гестації є фізіологічна імуносупресія, яка, з одного боку, спрямована на захист внутрішньоутробного плода, проте, з іншого боку, робить вразливим материнський організм до дії патогенів. Усі ці 3 системи під час вагітності тісно взаємопов'язані. Тому дисбаланс будь-якої із зазначених ланок призводить до загальної дисрегуляції системи і виникнення патологічних станів.

Необхідно враховувати також, що будь-який стресовий фактор, як гострий, так і хронічний, може спричинити серйозний збій і подальше виснаження регуляторних механізмів з негативними наслідками для жінки і внутрішньоутробного плода: зростає ризик передчасних пологів, народження дитини з низькою масою при доношеній вагітності, низькою оцінкою за шкалою Апгар, подальшими нервово-психічними і поведінковими розладами [6].

Джерела стресу під час вагітності можуть бути абсолютно різноманітними: від надмірного фізичного навантаження до стихійних лих. Але особливе місце серед них посідають психоемоційні стреси, пов'язані з соціальною та економічною нестабільністю, конфліктними ситуаціями в сім'ї, переживаннями з приводу результату виношування даної вагітності та ін.

Можна сказати, що сьогодні практично кожна жінка є групою високого ризику стресів під час вагітності, проте їхній характер, інтенсивність, тривалість впливу у всіх жінок різні. Але групою надзвичайно високого ризику є вагітні, які проживають в умовах військової агресії, соціальних та гуманітарних криз. Стресові розлади у них зумовлені багатокomпонентними процесами, які зумовлені дією тривалого хронічного стресу внаслідок несприят-

ливого впливу соціального середовища, складного психологічного клімату в сім'ї і на роботі, матеріального неблагополуччя та ін. Усе це викликає у них відчуття страху, тривожність, переживання, до яких вагітна не готова ні фізично, ні психологічно. Унаслідок цього швидко виникає синдром емоційного вигорання, коли організм витрачає свої захисні ресурси, виснажується і поступається стресу. Період реактивної адаптації змінюється дезадаптацією, коли стрес починає виконувати руйнівну функцію, у тому числі і за рахунок залучення нейроімуннологічних механізмів, що надалі трансформуються в ускладнення вагітності і пологів [5].

Мета дослідження: вивчення впливу стресорних факторів на функцію імунної системи у вагітних і їхньої можливої ролі у виникненні ускладнень гестації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було обстежено 78 вагітних у III триместрі гестації, які були розподілені на дві групи. До 1-ї групи (основної) увійшли 42 вагітні, вимушені переселенки з Луганської і Донецької областей; до 2-ї групи – 36 вагітних з фізіологічним перебігом гестації, які знаходились під спостереженням жіночої консультації КМПБ №2.

Критерії включення:

- спонтанна одноплідна вагітність,
- III триместр вагітності,
- відсутність тяжкої екстрагенітальної патології,
- інформована згода вагітної на проведення дослідження.

Критерії виключення:

- вагітність, що настала внаслідок ДРТ,
- багатоплідна вагітність,
- I–II триместр вагітності,
- наявність тяжкої екстрагенітальної патології,
- відсутність інформованої згоди на проведення дослідження.

Усім жінкам проводили загальноклінічні, а також імунологічні дослідження: визначення популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів крові за допомогою методу непрямой імунофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл CD3 +, CD4 +, CD8 + та обчисленням імунорегуляторного індексу CD4 + / CD8 +, CD20 + і CD16 +. Функціональну активність лімфоцитів визначали за такими показниками: проліферативна активність ліфоцитів, фагоцитарна активність лімфоцитів, активність мієлопероксидази нейтрофільних гранулоцитів, адгезивна активність нейтрофільних гранулоцитів і рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

Таблиця 1

Соціодемографічні показники вагітних досліджуваних груп

Показник	1-а група, n=42	2-а група, n=36
Вік, роки	29,12±4,91	27,25±4,16
Першовагітні, n (%)	37 (88,1)	32 (88,9)
Повторновагітні першороділлі, n (%)	1 (2,4)	2 (5,5)
Повторновагітні повторнороділлі, n (%)	4 (9,5)	2 (5,5)
Вища освіта, n (%)	32 (76,2)	28 (77,8)
Середня, неповна вища освіта, n (%)	10 (23,8)	8 (22,2)
Незадовільне матеріальне становище, n (%)	3 (7,1)	1 (2,7)
Задовільні побутові умови (власна квартира), n (%)	26 (61,9)	29 (80,5)
Незадовільні побутові умови, n (%)	16 (38,1)	7 (19,4)

Таблиця 2

Рівень особистісної та реактивної тривожності у вагітних обстежуваних груп, n (%)

Група жінок	Високий рівень		Середній рівень		Низький рівень	
	реактивної тривожності	особистісної тривожності	реактивної тривожності	особистісної тривожності	реактивної тривожності	особистісної тривожності
1-а, n=42	19 (45,2)	15 (35,7)	15 (35,7)	17 (40,5)	8 (19,0)	10 (23,8)
2-а, n=36	11 (30,5)	9 (25)	10 (27,7)	10 (27,7)	15 (41,7)	17 (47,2)

Таблиця 3

Імунологічні показники периферійної крові вагітних обстежуваних груп

Показник		1-а група, n=42	2-а група, n=36	Референтні значення
Лімфоцити	%	20,15±5,3*	24,5±5,7	28-34
	Абс. величина·10 ⁹	1,5±0,4	1,6±0,4	2,0±0,24
Т-лімфоцити (CD3+)	%	71,9±7,8	76,03±6,1	68,39±1,10
	Абс. величина·10 ⁹	1,2±0,3	1,2±0,3	1,15±0,38
Т-лімфоцити-хелпери (CD4+)	%	45,2±6,2	46,2±4,2**	36,35±4,96
	Абс. величина·10 ⁹	0,65±0,2	0,7±0,2	0,44±0,05
Т-лімфоцитицитотоксичні (CD8+)	%	23,9±4,6	29,57±5,2**	24,61±2,91
	Абс. величина·10 ⁹	0,45±0,18	0,52±0,27	0,37±0,03
Імунорегуляторний індекс		1,8±0,67	1,74±0,96	1,47±0,2
В-лімфоцити (CD20+)	%	11,26±4,4	11,8±3,2	11,71±2,67
	Абс. величина·10 ⁹	0,2±0,15	0,2±0,16	0,24±0,03
NK-клітини (CD16+)	%	15,38±3,98	17,32±4,3**	12,97±4,57
	Абс. величина·10 ⁹	0,24±0,8	0,28±0,09	0,25±0,04
Проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ), спонтанна проліферація	%	3,85±2,26	5,42±2,5**	0-2
Фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів (НСТ-тест), спонтанна	у.о.	262,43±27,1	263,29±27,9	255,5±8,2
Активність мієлопероксидази нейтрофільних гранулоцитів, спонтанна	у.о.	15,53±5,01	15,23±4,7	18-23
Адгезивна активність нейтрофільних гранулоцитів	%	41,13±10,0	38,10±9,6	35-55
Циркуючі імунні комплекси (ЦІК)	%	137,5±45,4*	121,67±25,9**	70-80

Примітки: * – $p_{1-3} < 0,05$; ** – $p_{23} < 0,05$.

Психологічний статус досліджували шляхом співбесіди, анкетування, психологічного тестування (шкала Спілберґера–Ханіна за тестами особистісної і реактивної тривожності) [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення саме імунних механізмів реалізації стресу у даному дослідженні продиктовані життям, оскільки вже п'ятий рік наш пологовий будинок (КМПБ № 2) надає допомогу жінкам–вимушеним переселенкам з Донецької та Луганської областей. Ця група вагітних і роділей знаходиться у стані постійного хронічного стресу, зумовленого зміною звичного місця проживання і стилем життя, матеріальним становищем, порушеними сімейними зв'язками, вищим рівнем конфліктних ситуацій, досить часто – не-

можливістю отримати доступ до належного рівня медичної допомоги та ін.

Суттєвої різниці між пацієнтками за віком, паритетом, терміном вагітності не встановлено. Проте у жінок 1-ї групи спостерігалась відмінність у соціальному статусі: вищий відсоток безробіття, гірші побутові умови (табл. 1). Це є причиною зростання психоемоційного напруження і фактором виникнення емоційних, поведінкових та психофізіологічних порушень.

Одним з проявів стресу є тривожність, що проявляється переживанням особистої загрози, підвищеною чутливістю до невдач, невдоволенням собою та ін. Тривожність розвивається з внутрішнього особистісного конфлікту і частіше спостерігається саме у жінок, тому що бурхливі соціальні зміни у суспільстві значно збільшують діапазон цінностей та різноманітних ролей жінки-матері [4].

Кожна вагітність для жінки є фізіологічним стресом, реакція на який зумовлена її особистісними характеристиками та індивідуальною реактивністю, що також проявляється тим чи іншим ступенем тривожності. Це є нормальною реакцією ЦНС, що забезпечує мобілізацію організму для уникнення загрози. Але має значення визначення рівня тривожності, який корелює з частотою патології.

Для дослідження частоти і рівня тривожності використовували шкалу Спілбергера–Ханіна, яка дозволяє оцінити реактивну тривожність (рівень тривожності у даний момент) і особистісну (тривожність як стійка індивідуальна характеристика).

Дані табл. 2 демонструють, що у вагітних–вимушених переселенок переважає високий рівень реактивної тривожності, який є відображенням високого рівня стресового навантаження у жінок даної групи і корелює з вищою частотою ускладнень вагітності і пологів. Під час аналізу перебігу вагітності виявлено закономірні результати щодо наявності ускладненого перебігу гестації у 1-й групі у 93,3% жінок порівняно з 70% – у 2-й групі у формі загрози переривання вагітності на різних термінах у кожної 4-ї вагітної, ГРВІ – у кожної 5-ї, також зафіксовано значну питому вагу запальних захворювань (вагініт, безсимптомна бактеріурія, гестаційний пієлонефрит), пізніх гестозів [8].

Як соціальні стресові фактори, так і ускладнений перебіг вагітності можуть взаємозумовлювати і потенціювати дію один одного, запускаючи хибне коло розладів на всіх рівнях, за яких досить важко встановити і розірвати основні патогенетичні ланки. Проте одним з головних патогенетичних механізмів є імунологічний.

Як зазначає Т.В. Дегтяренко (2015), регуляторні механізми індивідуальної стрес-реактивності за своєю природою є саме психофізіологічними, і її ініціація є психогенною, а тому незалежно від виду стресора тільки виникнення збудження у нейроструктурах емоційного мозку та суто індивідуалізована інтерпретація інформаційних сигналів у неокортексі детермінують розгортання загального адаптаційного синдрому з подальшим залученням системи імуномодуляції [4].

Провівши оцінювання імунологічних показників периферійної крові, було виявлено певні відмінності між двома досліджуваними групами (табл. 3).

Відповідно до отриманих даних, у вагітних обох груп спостерігалися зміни імунограми, які характеризувались певними особливостями у кожній групі. Зокрема, у вагітних 1-ї групи (вимушені переселенки) визначали загальну лімфопенію і суттєве зростання рівня ЦІК. Такі показники свідчать про стан вираженого пригнічення імунітету (лімфопенія), ускладненого перебігу вагітності, схильність до інфекційно-запальних процесів, тяжчого перебігу і тривалої реконвалесценції.

Стрес, згідно з концепцією Ганса Сельє, має три стадії: напруження захисних механізмів, адаптації і виснаження. Тобто, внаслідок тривалої або надсильної дії стресора виникає кортизол-індукована декомпенсація психонейроендокринної системи з наступним пригніченням активності імунної системи, що відповідає структурі ускладнень вагітності у жінок цієї групи.

ЦІК – комплекси, що складаються з антигену, антигену і пов'язаних з ними компонентів комплементу С3, С4, С1q. У нормі імунні комплекси, що утворилися у кровотоці, фагоцитуються і руйнуються фагоцитами і печінкою. Але при зростанні їхньої кількості (перевищення майже вдвічі від нормативних показників) вони можуть відкладатися у тканинах, найчастіше в ендотелії кровоносних судин, ниркових клубочках і кірковому шарі нирок. Це спричинює активацію комплементу, локальне запалення і може бути тригером імуноопосередкованої патології, зокрема пізніх гестозів. Так, у вагітних даної групи частота прееклампсії не тільки суттєво перевищувала показники групи порівняння, але й характеризувалась атипичним перебігом і проявами рідкісних тяжких форм, зокрема еклампсії та ін.

Органом-мішенню для ЦІК є також плацента, яка не тільки виконує роль бар'єра від екзогенної інфекції, але й виступає як орган імунного захисту. У випадках порушення бар'єрної функції можлива не тільки дисемінація збудника у плід і розвиток внутрішньоутробної інфекції, але й розвиток інших патологічних станів плода й немовляти, пов'язаних із підвищеною антигенною стимуляцією [2].

У виникненні патології плода надзвичайно велику роль відіграє материнський стресовий гормон – кортизол, який шляхом безпосереднього трансферу проникає через плаценту і моделює його ріст, розвиток [7]. Але спричинена стресом імунна дисрегуляція під час вагітності має унікальні наслідки для здоров'я плода у подальшому, які характеризуються не тільки ризиком розвитку порушень імунної функції у новонароджених з підвищеною чутливістю до інфекційно-запальних процесів, а і слабшою реакцією на вакцинацію у підлітковому віці, розвитком метаболічних, когнітивних і нейроповедінкових порушень [3].

У вагітних 2-ї групи кількість лімфоцитів знаходилась у межах нормативних показників, проте визначалась активація числа Т-клітин (CD4 +, CD8 +, CD16+), а також їхньої функціональної активності (РБТЛ), що свідчило про активацію стану Т-клітинної ланки імунітету. Рівень ЦІК перевищував нормативні показники, але значно менше порівняно з 1-ю групою. Такі показники відповідають фазі напруженої адаптації імунної системи зі збереженням її функціональної активності, що чітко відображалось у більш низькій частоті і структурі ускладнень вагітності.

ВИСНОВКИ

Провести чіткі паралелі між лабораторними показниками стану імунологічних механізмів захисту чи агресії у вагітних і конкретною патологією практично неможливо у зв'язку з їхньою неспецифічністю, а також надзвичайною мінливістю і лабільністю. Проте все ж таки можна зробити висновки про імуносупресивну роль психосоціальних факторів у жінок–вимушених переселенок. Це робить їх групою ризику щодо ускладнень гестації, а також більшої чутливості до інфекційних агентів з подальшим високим ризиком розвитку і генералізації інфекційно-запальних процесів.

Сведения об авторах

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

ORCID: 0000-0003-1565-8166

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

ORCID: 0000-0002-7236-348X

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Астахов В.М., Быцьева И.В., Пузь И.В. (2010). Методы психодиагностики индивидуально-психологических особенностей женщин в акушерско-гинекологической клинике. Донецк: Норд-Пресс: 199 с.
2. Чайка В.К., Бабенко О.М., Ермаченко А.О. (2009). Імунобіологія вагітності (огляд літератури). Новости медицины и фармации. 275. URL-address: <http://www.mif-ua.com/archive/article/8483>.
3. Christian L.M. (2012). Psychoneuroimmunology in pregnancy: immune pathways linking stress with maternal health, adverse birth outcomes, and fetal development. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 36(1), 350–361. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.07.005>
4. Дегтяренко Т.В., Щербанюк-Чокан О.А. (2015). Психосоціальний стрес: чинники та особистісні детермінанти. *Наука і освіта*. 10: 22–26.
5. Кокун О.М., Агаев Н.А., Пішко І.О. (2015) Основи психологічної допомоги військовослужбовцям в умовах бойових дій: Методичний посібник. Київ: НДЦ ГП ЗСУ: 170.
6. Коляченко Е.С., Михайлов А.В., Чеснокова Н.П. (2003). Значение недостаточности механизмов защиты и факторов неспецифической резистентности матери и плода в патогенезе внутриутробного инфицирования плода. *Успехи современного естествознания*. 11: 26-30.
7. Stirrat L.I., Sengers B.G., Norman J.E., Homer N., Andrew R., Lewis R.M. & Reynolds R.M. (2018). Transfer and Metabolism of Cortisol by the Isolated Perfused Human Placenta. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 103(2), 640–648. <https://doi.org/10.1210/je.2017-02140>
8. Жук С.І., Щуревська О.Д. (2016). Особливості вагітності і пологів у жінок-вимушених переселенок. *Здоров'я жінчини*. 2:16-19.

Статья поступила в редакцию 15.04.2020

СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»
ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI) СИСТЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК CROSSREF

CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие 20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем 2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования ученых Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и дает возможность авторам быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для авторов заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги и другой печатной продукции без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

Адрес для переписки: ООО «Группа компаний Мед Эксперт», Украина, 04211, г.Киев-211, а/я 80;

Контактный телефон редакции +38 044 498-08-80

Сайт www.med-expert.com.ua

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

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна

Особенности течения беременности, родов и послеродового периода на фоне инфекций, передающихся половым путем

О.І. Кротик

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

Мета дослідження: виявлення особливостей перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду у пацієнток при інфекціях, що передаються статевим шляхом (ПСПШ).

Матеріали та методи. Було проведено ретроспективний аналіз 150 історій вагітності та пологів: в основну групу увійшли 100 вагітних з наявністю ПСПШ в анамнезі та епізодів проявів під час даної вагітності; 50 вагітних без цієї патології увійшли до контрольної групи. Критеріями виключення були вагітні з ПСПШ, вагітність яких завершилась абортми у малому терміні гестації.

Результати. Загрозу абортів виявлено у 46% жінок основної групи проти 26% – контрольної групи; маловоддя – у 13% в основній групі проти 8% у контрольній групі; преєклампсію в основній групі – у 12% проти 5% у групі контролю; ЗРП в основній групі – у 10% проти 6% у контрольній; дисфункцію плаценти в основній групі – у 20% проти 16% у контрольній; бактеріальний вагіноз – у 67% в основній групі проти 14% у групі контролю; ризик невиношування вагітності, передчасних пологів в основній групі – у 20% порівняно з 4% у контрольній групі; ПРПО спостерігалось у 33% породіль основної групи проти 16% – у контрольній групі.

Заключення. Загрозу абортів виявляли у 46% жінок основної групи, що в 1,7 разу частіше, ніж у контрольній (26%). Маловоддя відзначали у 13% жінок основної групи, що в 1,6 разу більше порівняно з показниками контрольної групи (8%). Преєклампсію діагностували у 2 рази частіше в основній групі (12%), ніж у групі контролю (6%), ЗРП – в 1,7 разу частіше в основній групі (10%), ніж у контрольній (6%). Дисфункцію плаценти виявляли в 1,25 разу частіше в основній групі (20%), ніж у контрольній (16%). Високий відсоток бактеріального вагінозу (67%) відзначали у пацієнток основної групи, що в 4,8 разу більше, ніж у контрольній групі (14%). Ризик невиношування вагітності, передчасних пологів у основній групі був вищий (20%) та спостерігався у 5 разів частіше порівняно з контрольною групою (4%). Передчасне вилиття навколоплідних вод (ПРПО) спостерігали у 33% породіль основної групи, що у 2 рази більше, ніж у контрольній групі (16%).

Ключові слова: інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСПШ), вагітність, пологи.

Features of pregnancy, childbirth and postpartum period in sexually transmitted infections

O.I. Krotik

The objective: to identify the features of pregnancy, childbirth, the postpartum period in patients with sexually transmitted infections.

Materials and methods. A retrospective analysis of 150 pregnancy and childbirth histories was performed: the main group included 100 pregnant women with a history of sexually transmitted infections (STIs) and episodes of manifestations during this pregnancy and 50 pregnant women in the control group without this pathology. The exclusion criteria were pregnant women with sexually transmitted infections whose pregnancies ended in short-term abortions.

Results. The threat of abortion was detected in 46% of the main group, against 26% of the control group. Oligohydramnios 13% in the main group against 8% in the control group. Preeclampsia in the main group 12%, against 5% in the control group. FGR in the main group 10% vs. 6% in the control. Placental dysfunction in the main group of 20% vs. 16% in the control. Bacterial vaginosis was 67% in the main group versus 14% in the control group. The risk of miscarriage, premature birth in the main group is 20% compared with the control group of 4%. Premature rupture of membranes was observed in 33% of women in the main group against 16% in the control group.

Conclusions. The threat of abortion occurred in women of the main group (46%), which is 1.7 times more often than in the control group (26%). Oligohydramnios was observed in (13%) of the main group, which is 1.6 times more than in the control group (8%). Preeclampsia occurred 2 times more often in the main group (12%) than in the control group (6%). FGR occurred 1.7 times more often in the main group (10%) than in the control group (6%). Placental dysfunction was 1.25 times more common in the main group (20%) than in the control group (16%). A high percentage of bacterial vaginosis (67%) was observed in patients of the main group, which is 4.8 times higher than in the control group (14%). The risk of miscarriage, premature birth in the main group was higher (20%) and was observed 5 times more often than in the control group (4%). Premature rupture of membranes is observed in (33%) women in the main group, which is 2 times higher than in the control group (16%).

Keywords: sexually transmitted infections (STIs), pregnancy, childbirth.

Особенности течения беременности, родов и послеродового периода на фоне инфекций, передающихся половым путем

Е.И. Кротик

Цель исследования: выявление особенностей течения беременности, родов, послеродового периода у пациенток с инфекциями, передающимися половым путем (ИППП).

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ 150 историй беременности и родов: в основную группу вошли 100 беременных с наличием ИППП в анамнезе и эпизодов проявлений во время данной беременности; 50 беременных без этой патологии вошли в контрольную группу. Критериями исключения были беременные с ИППП, беременность которых закончилась абортми в малом сроке гестации.

Результаты. Угрозу абортів виявлено у 46% жінок основної групи по порівнянню з 26% – контрольної групи; маловоддя – у 13% в основній групі по порівнянню з 8% в контрольній групі; преєклампсію в основній групі – у 12% по порівнянню з 5% в групі контролю; ЗРУ в основній групі – у 10% по порівнянню з 6% в контрольній; дисфункцію плаценти в основній групі – у 20% по порівнянню з 16% в контрольній; бактеріальний вагіноз – у 67% в основній групі по порівнянню з 14% в групі контролю; ризик невиношування

беременности, преждевременных родов в основной группе – у 20% по сравнению с 4% в контрольной группе; ПРПО наблюдалось у 33% рожениц основной группы по сравнению с 16% – в контрольной группе.

Заключение. Угрозу аборта выявляли у 46% женщин основной группы, что в 1,7 раза чаще, чем в контрольной (26%). Маловодие отмечали у 13% женщин основной группы, что в 1,6 раза больше по сравнению с показателями контрольной группы (8%). Преэклампсию диагностировали в 2 раза чаще в основной группе (12%), чем в группе контроля (6%), ЗРУ – в 1,7 раза чаще в основной группе (10%), чем в контрольной (6%). Дисфункцию плаценты обнаруживали в 1,25 раза чаще в основной группе (20%), чем в контрольной (16%). Высокий процент бактериального вагиноза (67%) отмечали у пациенток основной группы, в 4,8 раза больше, чем в контрольной группе (14%). Риск невынашивания беременности, преждевременных родов в основной группе был выше (20%) и наблюдался в 5 раз чаще по сравнению с контрольной группой (4%). Преждевременное излитие околоплодных вод (ПРПО) наблюдали у 33% рожениц основной группы, в 2 раза больше, чем в контрольной группе (16%).

Ключевые слова: инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), беременность, роды.

За даними ВООЗ, щодня відбувається більше одного мільйона випадків зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). З 2016 року 998 000 вагітних були заражені сифілісом, що призвело до більш ніж 200 000 випадків мертвородження і загибелі новонароджених. Відомо, що статевим шляхом можуть передаватися більше 30 різних бактерій, вірусів і паразитів. Найбільші показники захворюваності на ІПСШ асоціюються з вісьмома з цих патогенів. Чотири з цих восьми інфекцій – сифіліс, гонорея, хламідіоз і трихомоніаз – на сьогодні вилковні. Інші чотири інфекції є вірусними і не лікуються – це гепатит В, вірус простого герпесу (ВПГ, або герпес), ВІЛ і вірус папіломи людини (ВПЛ).

Тяжкість симптомів чи захворювання, спричинені вірусними інфекціями, не піддаються лікуванню, але можна пом'якшити або змінити їхній перебіг за допомогою терапії [1]. Серед них хламідійна і вірусні інфекції, що поступово витісняють збудників класичних хвороб бактеріальної етіології, таких, як сифіліс, гонорея, як з погляду значущості, так і за частотою. Відсутність специфічної картини запалення, а часто – безсимптомний перебіг ускладнюють діагностику цих захворювань, що зумовлює формування хронічної форми процесу і розвитку таких ускладнень, як безплідність, фонові захворювання шийки матки, позаматкова вагітність, тазовий біль, невиношування вагітності, внутрішньоутробне інфікування плода, збільшення захворюваності і смертності новонароджених. За даними дослідників, захворюваність новонароджених від матерів з уrogenітальною інфекцією коливається у межах від 50% до 100%, а частота випадків народження дітей з проявами внутрішньоутробної інфекції (ВУІ) становить 30–58% [1–4].

Саме тому одним з основних моментів у вирішенні проблеми інфікованих пологів є прогнозування та рання діагностика. Це дозволяє вибрати оптимальну тактику ведення вагітності, пологів, сприяє попередженню захворюваності, загибелі як жінки, так і дитини.

Проведені численні дослідження виявили, що саме інфекція є одним з тригерів переривання вагітності у II і III триместрах гестації. Найчастіше при цьому виявляють умовно-патогенну флору, переважно уреоплазму, мікоплазму, ешерихії, ентеробактерії, хламідії, трихомонади і стрептококи груп А і В. Так, в одному дослідженні мікроценозу ендометрія у не-

вагітних жінок з невиношуванням в анамнезі була виявлена безсимптомна персистенція умовно-патогенних мікроорганізмів в ендометрії у 67,7% випадків, при цьому було виявлено понад 20 видів мікроорганізмів [5–6].

Мета дослідження: виявлення особливостей перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду у пацієнок при інфекціях, що передаються статевим шляхом (ІПСШ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено ретроспективний аналіз 150 історій вагітності та пологів.

В основну групу увійшли 100 вагітних з наявністю інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), в анамнезі та епізодів проявів під час даної вагітності. До контрольної групи увійшли 50 вагітних без цієї патології. Критеріями виключення були вагітні з ІПСШ, вагітність яких завершилась абортами у малому терміні гестації.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основні виявлені ІПСШ розподілились, як показано на малюнку.

Аналіз характеру репродуктивної функції засвідчив, що кількість першовагітних в основній групі становило 29%, у контрольній – 33%. Медикаментозні аборти у цих групах діагностували практично з однаковою частотою: 26% і 31% відповідно.

Ранні репродуктивні втрати в основній групі вагітних становили 25%, що вище за показники спорадичних викиднів у популяції (13 18%), у контрольній – 18%. Позаматкову вагітність виявили в анамнезі у 9% і 5% пацієнок основної та контрольної груп; вагітність, що припинила свій розвиток, – у 12% і 9% відповідно.

Екстрагенітальні захворювання у пацієнок досліджуванних груп були ідентичні і не мали достовірних відмінностей. Наведені дані свідчать, що більшість обстежених вагітних мали обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез.

Отримані дані демонструють наявність вираженого негативного впливу низки інфекцій, що передаються переважно статевим шляхом, на ранні етапи гестаційного процесу (таблиця).

Особливості перебігу вагітності у жінок з ІПСШ, абс. число (%)

Клінічна ознака	Основна група, n=100	Контрольна група, n=50
Загроза абарту	46 (46)	13 (26)
Маловоддя	13 (13)	4 (8)
Багатоводдя	7 (7)	3 (6)
Прееклампсія	12 (12)	3 (6)
ЗРУ	10 (10)	3 (6)
Плацентарна дисфункція	20 (20)	8 (16)
Бактеріальний вагіноз	67 (67)	7 (14)

Примітка. Статистична значущість відмінностей при $p > 0,05$.

У структурі ускладнень гестації найбільш часто відзначали загрозу абортів, порушення продукції навколоплідних вод і плацентарну недостатність. Аналіз отриманих результатів чітко продемонстрував, що загрозу абортів виявляли у жінок основної групи у 45% випадків, що було статистично значуще більше, ніж у контрольній – 26% (ЗОШ 2,43; 95% ДІ: 1,15–5,1).

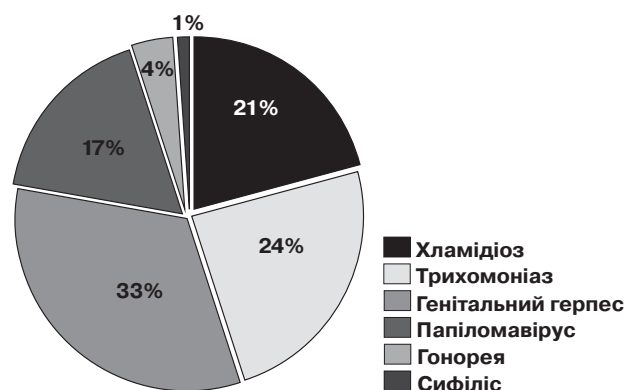
Маловоддя відзначали у 13 (13%) пацієнток основної групи, що в 1,6 разу більше порівняно з показниками контрольної групи – 4 (8%; $p>0,05$). Випадків прееклампсії було у 2 рази більше в основній групі (12–12%), ніж у групі контролю (3–6%; $p>0,05$). Як видно з таблиці, досить високий відсоток бактеріального вагінозу (67%) відзначали у пацієнток основної групи, що, у свою чергу, асоційовано з цілою низкою ускладнень вагітності, включаючи ранні і пізні викидні, передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок, низьку масу плода, амніоніт, хоріоамніоніт, післяпологовий ендометрит.

Виявлення ІПСШ під час вагітності суттєво підвищує ризик невиношування вагітності, передчасних пологів в основній групі (20 спостережень – 20%) – у 5 разів частіше порівняно з контрольною групою (2 випадки – 4%) (ЗОШ 2,25; 95% ДІ: 0,8–6,4). З них у 14 випадках (70%) в основній групі пологи відбулися до 34 тиж вагітності. Також високою була частота ускладненого перебігу пологів. Серед ускладнень лідируючу позицію займає передчасне вилиття навколоплідних вод (ПРПО), що спостерігається у 33% породіль основної групи, у контрольній групі – у 16% (ЗОШ 2,59; 95% ДІ: 1,09–6,13).

Не було відзначено вираженої частоти оперативного розродження. Вибір розродження шляхом кесарева розтину здійснювали, виходячи з акушерських показань: непереборна слабкість пологової діяльності, дистрес плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. Частота кесарева розтину в основній групі становила 26%, у контрольній – 23%.

Слід відзначити, що при фізіологічних пологах в основній групі у 3,5 разу частіше пологи ускладнились травмами м'яких тканин родових шляхів (ЗОШ 3,58; 95% ДІ: 2,27–7,81). Також суттєво відрізнялись ускладнення післяпологового періоду у вагітних основної групи – відзначено 9% випадків субінволюції матки та 2% випадків післяпологового ендометриту – на відміну від контрольної групи, у якій даних ускладнень зареєстровано не було.

Більшість дітей порівнюваних груп народились з масою тіла від 2500 г до 3499 г ($p>0,05$). Середня маса тіла доношених дітей в основній групі становила $2428,48 \pm 79,05$ г, передчасно народжених – $2037,5 \pm 63,8$ г; у контрольній групі



Виявлені ІПСШ у вагітних основної групи

– $3455,17 \pm 53,19$ г і $2250,0 \pm 9,13$ г відповідно. У задовільному стані в основній групі народилось 90% новонароджених, у стані асфіксії – 10%. У контрольній групі у задовільному стані народилися 49 (98%) немовлят, у стані асфіксії – одна (2%) дитина, причиною асфіксії стало туге обвиття пуповини навколо шиї плода.

ВИСНОВКИ

Отже, ще раз доведено, що вагітність у пацієнток з ІПСШ у рази збільшує ступінь ризику розвитку ускладнень під час гестації та пологів.

Загрозу абортів виявляли у 46% жінок основної групи, що в 1,7 разу частіше, ніж у контрольній – 26%. Маловоддя відзначали у 13% жінок основної групи, що в 1,6 разу більше порівняно з показниками контрольної групи – 8%. Прееклампсію діагностували у 2 рази частіше в основній групі (12%), ніж у групі контролю (6%); ЗРП – в 1,7 разу частіше в основній групі (10%), ніж у контрольній (6%). Дисфункцію плаценти констатували в 1,25 разу частіше в основній групі (20%), ніж у контрольній (16%). Високий відсоток бактеріального вагінозу (67%) відзначали у пацієнток основної групи, що у 4,8 разу більше, ніж у контрольній групі (14%). Ризик невиношування вагітності, передчасних пологів в основній групі був вищий (20%) та спостерігався у 5 разів частіше порівняно з контрольною групою (4%). Передчасне вилиття навколоплідних вод (ПРПО) спостерігали у 33% породіль основної групи, що у 2 рази більше, ніж у контрольній групі (16%).

Усе викладене вище свідчить про необхідність прегравідарної підготовки при плануванні вагітності у подружньої пари за наявності ІПСШ в анамнезі.

Сведения об авторе

Кротик Елена Игоревна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 804-33-11. E-mail: krotik.elena@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по инфекциям, передаваемым половым путем, на 2016–2021 гг. На пути к ликвидации ИППП. Июнь 2016 г. Ссылка активна на 19.06.2019. <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/ru>.
2. Дзісь Н.П. До питання порушення репродуктивної функції у жінок із гінекологічною патологією запального та незапального генезу // Biomedical and biosocial anthropology. – 2014. – № 23. – С. 239–243.
3. Вдовиченко Ю.П., Чермак И.И. Невынашивание беременности у женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием в анамнезе // Здоровье женщины. – 2011. – № 2 (58). – С. 250–253.
4. Юлдашева Р.Ж. ИППП и репродуктивное здоровье (обзор литературы) / Р.Ж. Юлдашева, С.К. Журумбаева, Ю.С. Иванова [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ipp-p-i-reproduktivnoe-zdorovie-obzor-literatury> (дата обращения: 09.05.2020).
5. Венцківський Б.М., Жабіцька Л.А. Особливості патогенезу невиношування вагітності в терміні 22–28 тижнів // Вісник наукових досліджень. – Тернопіль, 2006. – № 2. – С. 41–44.
6. Макаренко М.В., Говсеев Д.А., Поповский А.С. Роль урогенитальной инфекции в прегравидарной подготовке женщин фертильного возраста // Здоровье женщины. – 2015. – № 1 (97). – С. 118–121.

Статья поступила в редакцию 18.05.2020

Сучасне лікування гіперандрогенних станів у жінок репродуктивного віку

Т.Г. Романенко¹, Т.М. Ігнатюк², О.О. Молчанова³

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

²МЦ ТОВ «ІСІДА-IVF», м. Київ

³Клініка репродуктивної медицини «Надія», м. Київ

Мета дослідження: вивчення ефективності та безпечності використання сучасної антиандрогенної терапії у пацієнок з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ).

Матеріали та методи. У I (основну) групу дослідження увійшли 39 пацієнок з СПКЯ, які отримували комбіновану нестероїдну антиандрогенну терапію: антиандрогенний препарат, що містить флутамід (125 мг 3 рази на добу), і фітокомплекс Оварімедін по 1 капсулі 2 рази на день після їди протягом 6 міс. У II (контрольну) групу включені 37 пацієнок, які отримували комбінований препарат, що містить 35 мкг етинилестрадіолу і 2 мг ципротерону ацетату, протягом 6 міс.

Результати. Після проведеного курсу лікування двофазний менструальний цикл зберігся у 25 (64,1%) пацієнок I групи і у 14 (37,8%) II групи. У I групі до лікування III ст. гірсутизму діагностували у 23 (58,9%) пацієнок, після лікування – у 6 (15,3%) пацієнок; II ст. – у 10 (25,6%) пацієнок до лікування, після лікування – у 18 (46,1%) пацієнок; I ст. виявлено у 6 (15,5%) пацієнок до лікування і у 15 (38,6%) пацієнок після лікування. У II групі до лікування III ст. гірсутизму виявлено у 21 (56,7%) жінки, після лікування – у 7 (18,9%) пацієнок; II ст. – у 9 (24,3%) пацієнок до лікування, після лікування – у 13 (35,1%) пацієнок; I ст. виявлено у 7 (19,0%) пацієнок до лікування і у 17 (45,9%) пацієнок після лікування.

Заключення. Антиандрогенна нестероїдна терапія препаратами полікомпонентної фітотерапії (Оварімедін) і нестероїдними антиандрогенами може бути рекомендована до використання для лікування жінок з функціональною гіперандрогенією, яка супроводжується гірсутизмом, порушеннями менструального циклу і / або безплідністю.

Наше дослідження підтвердило, що використання даної терапії сприяє ефективному лікуванню гірсутизму, відновленню порушень менструального циклу та фертильного потенціалу у жінок. Диференціальний алгоритм лікування гіперандрогенії різної етіології може бути рекомендований для застосування у клінічній практиці акушерів-гінекологів.

Ключові слова: гіперандрогенія, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), менструальний цикл, безплідність, гірсутизм, фітотерапія.

Modern treatment of hyperandrogenic conditions in women of reproductive age

T.G. Romanenko, T.N. Ignatiuk, E.A. Molthanova

The objective: to study the effectiveness and safety of modern antiandrogen therapy in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Materials and methods. Materials and methods. The first (main) study group included 39 patients with PCOS who received combination nonsteroidal antiandrogen therapy: antiandrogen drug containing flutamide (125 mg 3 times a day) and phyto drug Ovarimedine 1 capsule 2 times a day after meals for 6 months. The II (control) group included 37 patients who received a combination drug containing 35 µg of ethinylestradiol and 2 mg of cyproterone acetate for 6 months.

Results. After the course of treatment, biphasic MC was preserved in 25 (64.1%) patients of group I, and in 14 (37.8%) of group II. In group I, before the treatment of stage III hirsutism was in 23 patients (58.9%), after treatment – in 6 patients (15.3%); II stage in 10 patients (25.6%) before treatment, after treatment – in 18 patients (46.1%); I stage was found in 6 patients before treatment (15.5%) and in 15 patients (38.6%) after treatment. In group II patients, stage III hirsutism was detected in 21 patients (56.7%) before treatment, and in 7 patients (18.9%) after treatment; II stage in 9 patients (24.3%) before treatment, after treatment – in 13 patients (35.1%); I stage was found in 7 patients before treatment (19.0%) and in 17 patients (45.9%) after treatment.

Conclusions. Antiandrogen nonsteroidal therapy with multicomponent herbal drug (Ovaremidine) and nonsteroidal antiandrogens may be recommended for the treatment of women with functional hyperandrogenism accompanied by hirsut syndrome, menstrual irregularities and / or infertility.

Our study confirmed that the use of this therapy contributes to the effective treatment of hirsutism, the restoration of menstrual disorders and fertility in women.

Differential algorithm for the treatment of hyperandrogenism of various etiologies, which can be recommended in the clinical practice of obstetricians and gynecologists.

Keywords: hyperandrogenism, polycystic ovary syndrome (PCOS), menstrual cycle, infertility, hirsutism, phytotherapy.

Современное лечение гиперандрогенных состояний у женщин репродуктивного возраста

Т.Г. Романенко, Т.Н. Игнатюк, Е.А. Молчанова

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности использования современной антиандрогенной терапии у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

Материалы и методы. В I (основную) группу исследования вошли 39 пациенток с СПКЯ, получавших комбинированную нестероидную антиандрогенную терапию: антиандрогенный препарат, содержащий флутамид (125 мг 3 раза в сутки), и фитокомплекс Оваримедин по 1 капсуле 2 раза в день после еды в течение 6 мес. Во II (контрольную) группу включены 37 пациенток, получавших комбинированный препарат, содержащий 35 мкг этинилэстрадиола и 2 мг ципротерона ацетата, в течение 6 мес.

Результаты. После проведенного курса лечения двухфазный менструальный цикл сохранился у 25 (64,1%) пациенток I группы и у 14 (37,8%) II группы. В I группе до лечения III ст. гирсутизма диагностировали у 23 (58,9%) пациенток, после лечения – у 6 (15,3%) пациенток; II ст. – у 10 (25,6%) пациенток до лечения, после лечения – у 18 (46,1%) пациенток; I ст. выявлено у 6 (15,5%) пациенток до лечения и у 15 (38,6%) пациенток после лечения. Во II группе до лечения III ст. гирсутизма выявлено у 21 (56,7%) женщины, после лечения – у 7 (18,9%) пациенток; II ст. – у 9 (24,3%) пациенток до лечения, после лечения – у 13 (35,1%) пациенток; I ст. выявлено у 7 (19,0%) пациенток до лечения и у 17 (45,9%) пациенток после лечения.

Заключення. Антиандрогенная нестероидная терапия препаратами поликомпонентной фитотерапии (Оваримедин) и нестероидными антиандрогенами может быть рекомендована к использованию для лечения женщин с функциональной гиперандрогенией, которая сопровождается гирсутизмом, нарушениями менструального цикла и / или бесплодием.

Наше исследование подтвердило, что использование данной терапии способствует эффективному лечению гирсутизма, восстановлению нарушений менструального цикла и репродуктивного потенциала у женщин. Дифференциальный алгоритм лечения гиперандрогении различной этиологии может быть рекомендован для применения в клинической практике акушеров-гинекологов.

Ключевые слова: гиперандрогения, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), менструальный цикл, бесплодие, гирсутизм, фитотерапия.

Гіперандрогенія (ГА) – клінічний синдром, що розвивається внаслідок надмірного (абсолютного або відносного) вмісту у крові вільних форм андрогенів. І це незважаючи на те, що наявність в організмі жінки андрогенів (тестостерону, андростендіону) – біологічна необхідність: вони є незамінним субстратом для синтезу в яєчниках, жировій і нервовій тканинах естрогенів [1–5].

Підвищення рівнів андрогенів може бути зумовлене різними, не завжди відомими факторами і реалізовуватися за допомогою різних механізмів [3–5]. Наявність ГА в організмі жінки у більшості випадків чинить негативний вплив на фертильність і обмін речовин [2].

Згідно із сучасними даними, ГА спостерігається у 10–20% жінок і відіграє провідну роль у патогенезі синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), стромального текозу яєчників, гирсутизму, акне, себореї, андрогенної алопеції. Андрогени стимулюють секреторні і анаболічні процеси, у тому числі і процес розмноження, активують лібідо. Завдяки різним точкам докладання і пов'язаним з цим ефектам, саме баланс концентрації андрогенів зумовлює гармонічне функціонування як репродуктивної, так і інших органів і систем. ГА є причиною порушень оваріально-менструального циклу (аменорея та ін.), ановуляторної безплідності і пов'язана з підвищеним ризиком метаболічних розладів (ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, рак яєчників і матки, серцево-судинні патології) [2, 4, 5].

Наслідки ГА: порушення менструального циклу – 46–77%, ендокринна безплідність – 60–74%, невиношування вагітності – 21–32% (12–14% на тлі СПКЯ, 30% – стерта форма аденогенітального синдрому – АГС). У разі настання вагітності виникає низка ускладнень: загроза переривання вагітності, нерідко – гіпотрофія плода, плацентарна недостатність, переносена вагітність, розвиток преєклампсії, аж до тяжкої форми еклампсії і загибелі плода [5–7].

Гіперандрогенний стан є одним із основних компонентів метаболічного синдрому. Метаболічний синдром у жінок репродуктивного віку практикуючи лікарі знали раніше як нейро-обмінно-ендокринний синдром, що перебігає по типу легкої форми хвороби Кушинга. У жінок репродуктивного віку метаболічний синдром у поєднанні із СПКЯ є однією з найбільш частих причин ановуляторної безплідності, ранніх втрат вагітності. Частота даної патології становить приблизно 30–35% у структурі порушень репродуктивної функції і до 70% – у пацієнток з рецидивними гіперпластичними процесами ендометрія [2, 8].

Необхідно чітко визначити джерела андрогенів, на які необхідно впливати під час призначення лікування. Можна виділити такі основні джерела гіперпродукції андрогенів: надниркові залози, жирова тканина, гіперінсулінемія, полікістозні яєчники [2, 6].

Основними підставами для скарг пацієнток є: порушення менструального циклу, невиношування вагітності, безплідність, надмірне оволодіння, ожиріння і різні діенцефальні розлади. Причому надмірну масу тіла (НМТ) пацієнтки пов'язують з ендокринними порушеннями, а не з аліментарними чинниками [4, 8].

Основними джерелами андрогенів у жіночому організмі є яєчники і надниркові залози. Активні форми андрогенів здебільшого утворюються з неактивних попередників в тканинах-мішенях; периферійна конверсія одних активних форм в

інші відбувається в основному в шкірі, волосяних фолікулах, жировій та м'язовій тканині. Є декілька основних джерел синтезу андрогенів: яєчники (тека-клітини внутрішньої оболонки фолікула і строма); надниркові залози (сітчаста зона кори); периферійні тканини (жирова клітковина, шкіра, скелетні м'язи, головний мозок) [2, 11].

Ретикулярна зона кори надниркових залоз: андростендіон – 50%, ДГЕА – ДГЕА-С – 90%, тестостерон – 25%; шкіра, волосні фолікули: ДГТ – 50%; тека-клітини, інтерстиційні клітини строми: андростендіон – 50%, ДГЕА – 10%, тестостерон – 25% [4, 12].

СПКЯ є однією з найбільш поширених форм ендокринопатії, яка призводить до гіперандрогенії та ановуляторній безплідності (R.A. Lobo, 2000; R. Pasquali et al., 2000). Частота СПКЯ серед жінок репродуктивного віку коливається від 5% до 10%, але ознаки, характерні для СПКЯ, можна діагностувати у кожній п'ятій жінки. СПКЯ частіше маніфестує у період менархе або відразу після нього. Симптомокомплекс (ожиріння, гирсутизм, аменорея та збільшення об'єму яєчників) вперше був описаний 70 років тому, у результаті він отримав назву синдрому Штейна-Левентала (прізвища авторів).

Незважаючи на високу частоту даного захворювання і багаторічну історію, проблеми етіології, патогенезу СПКЯ до кінця ще не вирішені [7, 9, 10, 13].

Оскільки СПКЯ класифікують як складне ендокринно-обмінне порушення, що вимагає тривалої багатоступеневої корекції з використанням комбінованих оральних контрацептивів (КОК) з лікувальною метою, для яких інколи існує низка обмежень, то виникає більше запитань, ніж відповідей: як і чим лікувати дану патологію? У зв'язку з цим збільшується інтерес до альтернативних медикаментозних препаратів, які комплексно усувають гормонально-обмінні порушення в організмі жінки [14, 15].

Досить ефективно у цьому контексті зарекомендував себе фітокомплекс Оваримедін, який продемонстрував високу клінічну ефективність під час лікування СПКЯ [11, 6]. Оваримедін рекомендований як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження для нормалізації функціонального стану надниркових залоз та репродуктивних органів жінки шляхом відновлення гормонального балансу, а саме – підвищення рівнів кортизолу і прогестерону та зменшення рівнів тестостерону і пролактину.

Фітотерапевтичний комплекс Оваримедін включає в себе три унікальні рослини, що потенціюють дію одна одної, нормалізують баланс стероїдних гормонів (кортизол, прогестерон, ДГЕА, тестостерон), при цьому не зумовлюючи збільшення маси тіла, не справляючи негативного впливу на дружню флору кишечника, не підвищуючи ризики тромбоутворення.

Екстракт кореня солодки, стандартизований за діючою речовиною. Гліциризинова кислота – це природний глікозид, який має високу фармакологічну активність і є одним з найбільш глибоко вивчених і широко використовуваних біологічно активних речовин у світовій медицині. Коли вчені розшифрували будову гліциризинової кислоти, то виявилось, що вона дуже схожа з будовою молекули гормонів надниркових залоз. Завдяки цій схожості гліциризин підвищує рівень кортизолу, волюючи здатністю пригнічувати активність 11 β -гидрокортико-стероїддегідрогенази 2-го типу – ферменту, який перетворює

активний гормон кортизол у його неактивну форму – кортизон. Це приводить до того, що тканинна концентрація кортизолу починає поступово зростати. Нормалізація рівня кортизолу зумовлює зменшення слабкості, стомлюваності, підвищуючи працездатність і артеріальний тиск, а також зменшуючи активність запальних процесів в організмі.

Підвищуючи рівень кортизолу, екстракт кореня солодки позитивно впливає на інші стероїдні гормони, зокрема – на прогестерон. Підвищення концентрації прогестерону пов'язано, з одного боку, з відновленням секреції гонадотропінів, а з іншого – зі зменшенням утилізації прогестерону в синтезі кортизолу. Відновлення секреції гонадотропінів відбувається за рахунок зниження кортизолом секреції кортикотропін-релізінг-фактора – інгібітора секреції гонадотропінів. Антиандрогенний ефект пов'язаний з пригніченням продукції 17 β -гідрокортикостероїд-дегідрогенази і 19, 20-лази, а також зі стимуляцією активності ароматази.

Екстракт прутняка звичайного знижує продукцію пролактину, усуває гіперпролактинемію та нормалізує рівень статевих гормонів. Активні речовини прутняка – біциклічні дитерпени, діючи на дофамінові D2-рецептори гіпоталамуса, справляють дофамінергічний ефект, пригнічують секрецію та вивільнення пролактину. Екстракт прутняка сприяє нормалізації співвідношення гонадотропних гормонів, підвищенню секреції лютеїнового гормону. Унаслідок цього відбувається підвищення рівня прогестерону, що нормалізує дисбаланс між естрогенами та прогестероном.

Екстракт кориці містить поліфенольні полімери типу А – процанідини та інші поліфенольні сполуки, такі, як рутин, катехін, кверцитин, які зменшують інсулінорезистентність. Екстракт кориці має здатність відновлювати циклічність та морфологію яєчника, знижувати рівень тестостерону та інсуліну у плазмі крові, знижувати рівень IGF-1, в той самий час підвищуючи рівень IGFBP-1 у плазмі крові, а також у яєчнику. Сприяє покращенню менструальної циклічності, обміну речовин, зміцненню імунітету.

Оварімедін (гліциризинова кислота з кореня солодки, екстракт прутняка звичайного та екстракт кориці) коригує гормональні дисфункції (гіперпролактинемія, дефіцит прогестерону, високий рівень чоловічих статевих гормонів у жінок, відносна кортизолова недостатність) за рахунок оптимізації активності ферментів, які беруть участь у стероїдогенезі (синтезі статевих гормонів), і на відміну від синтетичних гормонів не спричинює збільшення маси тіла, не чинить негативного впливу на дружню флору кишечника, не підвищує ризиків тромбоемболії.

Оварімедін належить до гормональних фітокоректорів, при цьому він справляє антиандрогенний ефект, ефективно усуває основні прояви гіперестрогенних станів. Також даному комплексу притаманна прогестерономодулювальна дія: відновлює баланс між естрадіолом і прогестероном, нормалізує другу фазу менструального циклу.

Також для лікування гірсутизму застосовують антиандрогенні препарати, які діляться на стероїдні і нестероїдні. До останніх належать спіронолактон, флутамід, фінастерид та ін. [16–19]. Флутамід – нестероїдний антиандроген, що специфічно блокує рецептори андрогенів. При СПКЯ флутамід сприяє значному зменшенню гірсутизму і очищенню шкіри обличчя і спини від акне (Р.А. Манушарова, Е.І. Черкезова, 2004). У деяких жінок з СПКЯ препарат також сприяє відновленню менструального циклу, приводить до зниження концентрації лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і співвідношення ЛГ/ФСГ (фолікулостимулювального гормону). Флутамід не впливає на рівень адренотропічного гормону (АКТГ) і кортизолу (De Leo, 1988), але в той самий час значно знижує вміст тестостерону, андростендіону і дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С). У зв'язку з цим вважають, що флутамід не тільки блокує рецептори андрогенів, а й впливає на синтез андрогенів у надниркових залозах.

Мета дослідження: вивчення ефективності і безпечності використання комбінованої антиандрогенної терапії (флутамід + Оварімедін) у пацієнок з СПКЯ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри акушерства та гінекології № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України – у комунальному закладі Київської обласної ради «Київський обласний центр охорони здоров'я матері і дитини» (КОЦОЗМіД), у МЦ ТОВ «ІСІДА-ІVF», м. Київ, та у Клініці репродуктивної медицини «Надія», м. Київ.

Відбір пацієнок проводили на підставі критеріїв включення/виключення за умови отримання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критерії включення: вік жінки – репродуктивний, від 18 до 40 років; діагноз – СПКЯ з порушеннями менструального циклу по типу опсоменореї, олігоменореї або аменореї і синдромом гірсутизму. Прояви гірсутизму – гірсутне число більше 12 за шкалою Ferriman–Gallwey, ступінь вираженості гірсутизму визначали за шкалою Барона. У пацієнок, які брали участь у дослідженні, відзначена яєчникова форма ГА.

Критерії виключення: пацієнтки з дисфункцією печінки, ГА органічного походження (пухлини яєчників і кори надниркових залоз), декомпенсовані форми серцево-судинних захворювань, рак грудної залози, рак ендометрія, цукровий діабет, супутні захворювання або гострі стани, наявність яких могло б істотно вплинути на результати дослідження, необхідність вживання інших лікарських препаратів.

У I (основну) групу дослідження увійшли 39 пацієнок з СПКЯ, які отримували комбіновану нестероїдну антиандрогенну терапію: антиандрогенний препарат, що містить флутамід (125 мг 3 рази на добу), і фітокомплекс Оварімедін по 1 капсулі 2 рази на день після їди протягом 6 міс.

У II (контрольну) групу включені 37 пацієнок, які отримували комбінований препарат, що містить 35 мкг етинілестрадіолу і 2 мг ципротерону ацетату, протягом 6 міс.

Скринінгові дослідження включали: загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові і визначення показників гемодинаміки, гормональний профіль, УЗД органів малого таза, визначення рівня тестостерону у плазмі крові і оцінювання вираженості гірсутизму за шкалою Ferriman–Gallwey і шкалою Барона.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі пацієнтки, які брали участь в дослідженні, відповідали критеріям включення. Їм усім було встановлено діагноз синдрому склерополікістозних яєчників на підставі показників рівня статевих гормонів крові, ультразвукових ознак з наявністю гірсутизму або лабораторно підтверженої гіперандрогенемії; гірсутне число за шкалою Ferriman–Gallwey становило більше 12 балів. Рівень тестостерону в крові пацієнок до лікування був у середньому 4,67 \pm 0,51 нмоль/л.

Наше дослідження продемонструвало, що через 6 міс проведеної комплексної терапії СПКЯ визначали достовірне зниження показників рівнів досліджуваних гормонів, зменшення гірсутного числа і поліпшення ультразвукових ознак СПКЯ.

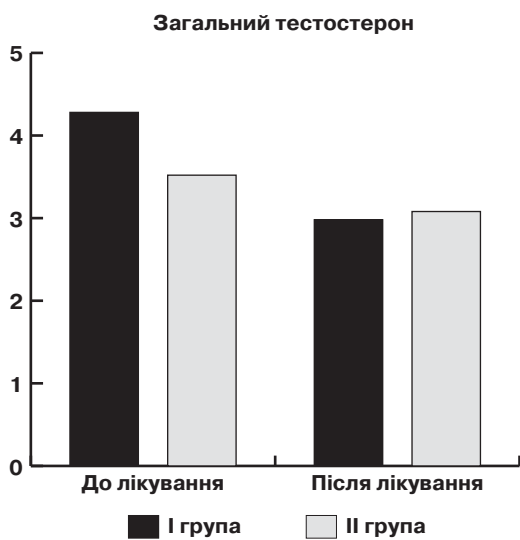
Рівень гормонів в обстежених пацієнок наведено у таблиці.

У всіх пацієнок обох груп спостерігалось порушення менструального циклу (МЦ) за типом опсо-, оліго/аменореї. У результаті проведеного лікування спостерігалось відновлення регулярного МЦ, зменшення кількості ановуляторних циклів у 32 (82,0%) пацієнок, які отримували флутамід у комбінації з

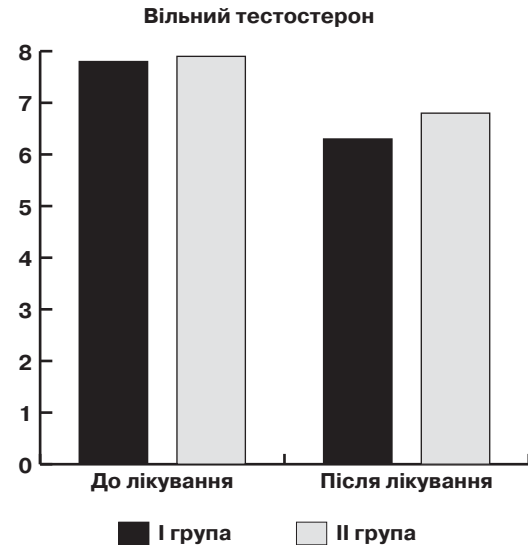
Рівень гормонів в обстежених пацієнток протягом лікування, M±m

Показник	Норма	До лікування		Після лікування	
		I група, n=39	II група, n=37	I група, n=39	II група, n=37
ЛГ, мМО/мл	2,39–6,60	16,2±1,1	16,3±1,1	8,7±1,1*	13,2±1,1
ФСГ, мМО/мл	3,85–8,78	6,4±1,1	6,1±1,1	5,2±1,1*	5,5±1,1
ЛГ/ФСГ	1,5–2,0	>2,5	>2,6	>1,6	>2,4
Загальний Т, нг/мл	0,13–1,08	4,28±1,1	3,52±1,1	2,98±1,1*	3,08
Вільний Т, нг/мл	1,2–6,6	7,8±1,1	7,9±1,1	6,3±1,1	6,8±1,1
ДГЕА-С, мкг/дл	95,8–511,7	520,3±11,1	649,2±11,1	495,2±11,1*	583,1±11,1

Примітка. * – Достовірність р щодо II групи <0,05.



Мал. 1. Динаміка рівня загального тестостерону у групах дослідження



Мал. 2. Динаміка рівня вільного тестостерону у групах дослідження

фітокомплексом Оварімедін, і у 27 (72,9%) пацієнток, які вживали КОК з антиандрогенною дією.

Через 6 міс після проведеного курсу лікування двофазний МЦ зберігся у 25 (64,1%) пацієнток I групи і у 14 (37,8%) – II групи. Комплексна терапія СПКЯ, що містила флутамід і Оварімедін, мала більш позитивний ефект щодо проявів гірсутизму.

У жінок I групи до лікування III ступінь гірсутизму виявлений у 23 (58,9%) пацієнток, після лікування – у 6 (15,3%) пацієнток; II ступінь гірсутизму – у 10 (25,6%) пацієнток до лікування, після лікування – у 18 (46,1%) пацієнток; I ступінь гірсутизму виявлено у 6 (15,5%) пацієнток до лікування і у 15 (38,6%) пацієнток – після лікування.

У жінок II групи до лікування III ступінь гірсутизму виявлений у 21 (56,7%) пацієнтки, після лікування – у 7 (18,9%) пацієнток; II ступінь гірсутизму – у 9 (24,3%) пацієнток до лікування, після лікування – у 13 (35,1%) пацієнток; I ступінь гірсутизму виявлений у 7 (19,0%) пацієнток до лікування і у 17 (45,9%) пацієнток – після лікування.

Результати динаміки рівня тестостерону у плазмі крові пацієнток груп дослідження (основна група) після комбінованої антиандрогенної терапії представлені на мал. 1, 2.

Отримані дані свідчать про достатню ефективність комплексної антиандрогенної терапії, до складу якої входить флутамід і Оварімедін, щодо зменшення ступеня косметичних проявів ГА (гірсутизму), а також у відновленні менструального циклу при синдромі склерополікістозних яєчників.

Переносимість препаратів оцінювали на підставі результатів об'єктивного огляду пацієнток, лабораторного дослідження до початку і після закінчення курсу лікування, а також даних суб'єктивних відчуттів пацієнток. Результати лабораторних досліджень (загальний аналіз крові, рівень загального білка, глюкози, креатиніну, рівні трансаміназ) також достовірно не виходили за межі норми. Побічних ефектів під час проведення клінічного обстеження не виявлено.

ВИСНОВКИ

Антиандрогенна нестероїдна терапія препаратами полікомпонентної фітотерапії (Оварімедін) і нестероїдними антиандрогенами може бути рекомендована до використання для лікування жінок з функціональною гіперандрогенією, яка супроводжується гірсутизмом, порушеннями менструального циклу і / або безплідністю.

Наше дослідження підтвердило, що використання даної терапії сприяє ефективному лікуванню гірсутизму, відновленню порушень менструального циклу та фертильного потенціалу у жінок. Крім того, пацієнткам, які не планували вагітність, ми рекомендували продовжити терапію до року і більше, оскільки всі пацієнтки відзначили високу комплаєнтність до даної терапії та відсутність побічних ефектів. Диференціальний алгоритм лікування гіперандрогенії різної етіології може бути рекомендований для застосування у клінічній практиці акушерів-гінекологів.

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

Игнатюк Татьяна Николаевна – МЦ ООО «ИСИДА-IVF», 03065, г. Киев, б-р Вацлава Гавела (Ивана Лепсе), 65

Молчанова Елена Александровна – Клиника репродуктивной медицины «Надія», 03037, г. Киев, ул. Максима Кривоноса, 19 а; тел.: (044) 227-80-63

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kaminskiy W, Tatchuk TF, Dubossarska YuO. National consensus on the management of patients with hyperandrogenism. *Reproductive Endocrinology*. 2016;4(30):19-31. doi: 10.18370/2309-4117.2016.30.19-31. (in Ukrainian).
2. Semenyuk L. M. Giperandrogeniya yak chinnik reproduktyvnyh vtrat / L. M. Semenyuk // Klinichna endokrinologiya ta endokrinna hlururgiya. – 2013. – #1 (42). – S. 71–80.
3. Zaporozhan V.M., Boris O.M, Reznikov O.G., Nosenko N.D. Hronicheskaya giperandrogennaya anovulyatsiya: nead'yuvantnaya antiandrogennaya terapiya i provedenie tsiklov vspomogatelnyh reproduktyvnyh tehnologiy s uchetom testirovaniya na polimorfizm genov FSHR i ESR2 (monografiya). – K., 2012. – 138 s.
4. Manuhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A. Ginekologicheskaya endokrinologiya. Klinicheskie lektsii: rukovodstvo dlya vrachey. – 3-e izd., pererab. / I.B. Manuhin, L.G. Tumilovich, M.A. Gevorkyan. – M.: GEOTAR_MEDIA, 2013. – 272 s.
5. Murashko N.V., Danilova L.I. Sindrom giperandrogenii u zhenschin reproduktyvnogo vozrasta: klinika, differentsialnyy diaznos. Uchebno-metodicheskoe posobie. – Minsk, 2010. – 33 s.
6. Pedachenko N.Yu. Menstrualna disfunktsiya u zhlnok z metabolichnim sindromom // Reproduktyvnaya endokrinologiya – #4 (18), sentyabr 2014. – S. 106-114.
7. Mediators of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome (PCOS) / M. Ojeda -Ojeda, M. Murri, M. Insenser, H.F. Escobar-Morreale // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – Vol. 19, N 32. – P. 5775–5791.
8. Weiss R.V. Female infertility of endocrine origin / R.V. Weiss, R. Clapauch // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2014. – Vol. 58, N 2. – P. 144–452.
9. Ryikova O. V. Sindrom polikistoznyh yaichnikov – diaznos isklyucheniya i mezhdistsiplinarnaya problema / O. V. Ryikova // *Zdorov'ya UkraYini.* – 2014. – #7. – S. 60–64.
10. Goodarzi M.O. DHEA, DHEAS and PCOS / M.O. Goodarzi, E. Carmina, R. Azziz // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 145. – P. 213–25.
11. Milewicz A, editor. *Endokrynologia kliniczna*. Wroclaw: Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, 2012. 1224 p. (in Polish).
12. Dubossarska ZM, Dubossarska YuA, Duka luM, Nagorniuk VT, authors; Dubossarskaia ZM, editor. *Teoriya i praktika endokrinnoi ginekologii [Theory and practice of endocrine gynecology]*. Dnipropetrovsk: Lira, 2010. 459 p. (in Russian).
13. Bachelot A. Polycystic ovarian syndrome: clinical and biological diagnosis. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016 Dec 1;74(6):661- 667. doi: 10.1684/abc.2016.1184.
14. Urbanovych AM. Hormones of adipose tissue and their clinical significance. *Endokrynologia*. 2013;18(1):69-72. (in Ukrainian).
15. Tatchuk TF, Voronenko NYu, Kapshuk IM. State of adipose tissue at polycystic ovary syndrome. *Health of woman*. 2013;10:35-38. (in Ukrainian).
16. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2012 Jan;27(1):14-24. doi: 10.1093/humrep/der396.
17. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014 Oct;171(4):P1-29. doi: 10.1530/EJE-14-0253.
18. Department of Reproductive Health, World Health Organization. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 5th ed. Geneva: WHO Press; 2015. 269 p.
19. Tatchuk T.F., Ganzhiy I.Yu., Pedachenko N.Yu., Kapshuk I.M. Suchasni mozhlivosti negormonalnogo likuvannya sindromu polikistoznih yaichnikov u zhlnok z ozhirinnyam // *Reproduktyvnaya endokrinologiya* – #5 (13), noyabr 2013. – S. 14-21.

Статья поступила в редакцию 03.07.2020

ОВАРИМЕДІН®

ПОЛІКОМПОНЕНТНА ФІТОТЕРАПІЯ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ
ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСУ ЖІНКИ ПРИ ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ

- ✓ ЗНИЖУЄ РІВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНУ^{1,4}
- ✓ ЗНИЖУЄ РІВЕНЬ ПРОЛАКТИНУ⁵
- ✓ НОРМАЛІЗУЄ ДИСБАЛАНС ЛГ/ФСГ^{4,7}
- ✓ НОРМАЛІЗУЄ МЕНСТРУАЛЬНИЙ ЦИКЛ^{2,5}
- ✓ ВОЛОДІЄ АНТИДЕПРЕСИВНОЮ,
ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ
ТА ЗАГАЛЬНОЗМІЦНЮЮЧОЮ ДІЄЮ¹⁻⁶



УНІКАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ, ЩО НОРМАЛІЗУЮТЬ ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ

Склад: 1 капсула містить стандартизовані екстракти EUSA (Франція): солодки голої (Glycyrrhiza glabra) – 250 мг стандартизований до 20% гліцирризинової кислоти, прутняка звичайного (Vitex agnus-castus) – 100 мг (що містить не менше 0,6% аукубіну та не менше 0,5% агнузіду), кориці (Cinnamomum cassia) – 50 мг.

ОВАРИМЕДІН™ рекомендований як додаткове джерело біологічно активних речовин рослинного походження для нормалізації функціонального стану наднирників та репродуктивних органів жінки, шляхом відновлення гормонального балансу, зокрема підвищення рівня кортизолу та прогестерону, зниження рівня тестостерону та пролактину. Сприяє нормалізації менструального циклу, зниженню інсулінорезистентності. Має антиандрогенні, антидепресивні, антиоксидантні властивості.

1. Armanini D 1, Mattarello MJ, Journal Steroids, Padua, Italy, 2004 2. Nasri S, Orian S, et.al. Journal of Biological Sciences, 2007 3. Lei Dou et.al. Reproductive Biology and Endocrinology, 2018 4. Daniet H Gynecology, 2014 5. A.R.Carmichael, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2008 6. Complementary and Alternative Medicine 2014.

ВИГОТОВЛЕНО У ВІДПОВІДНОСТІ ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР

ТОВ НУТРИМЕД ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 Київ ■ Україна

Т 044 4540101 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA



Indicators of the immune system after correction of climacteric syndrome in women with uterine leiomyoma and endometrial hyperplasia

L.I. Butina, L.P. Shelestova, F.A. Khancha, A.L. Ostroukh, P.F. Shahanov
Donetsk National Medical University

The objective: to evaluate the effectiveness of the correction of climacteric syndrome (CS) with the use the method of sequential prevention and treatment of CS in women with uterine leiomyoma (UL) and endometrial hyperplasia (EH) based on studies of indicators of the immune system.

Materials and methods. On the basis of prognosis using a mathematical model some groups of women with UL and EH in the period of before and after menopause, with the risk of development of disorders in menopause were chosen and the state of the immune system before and after the correction of climacteric syndrome with the use the method of sequential prevention and treatment of CS were evaluated.

The prevention of CS was carried out in 184 women aged 40 to 53 years with the presence of signs of UL and EH, in which after menstruation was delayed for 3–6 months, uterine bleeding and symptoms of CS were observed. These women underwent CS prevention for one year with the use of a contraceptive containing of the natural estrogen estradiol valerate and gestagen dienogest. The women were divided into groups depending on the presence or absence of signs of CS, UL and EH: women with UL and CS (n=60), women with UL without CS (n=37), women with EH and CS (n=37), women with EH without CS (n=25), women with CS without UL and EH (n = 25). Women with UL and CS who constituted the main group (n=60), additionally used an immunomodulator that contains meglumine acridonacetate and suppositories containing recombinant alpha interferon 2β. The control group consisted 50 women of the same age category without the presence of CS, UL and EH

After the prevention in 24 women of the main group (n=60), the menstrual function was recovered and the symptoms of CS disappeared. In remaining 36 women the menopause was developed and they amounted to 1 treatment-and-prophylactic (1-T-P) group of women who were prescribed the treatment complex developed and proposed by us. In these women we investigated the effectiveness of the correction of climacteric syndrome with the use the method of sequential prevention and treatment of symptoms of CS.

The treatment of CS, which included a complex of drugs: a combined herbal preparation containing cimicifuga, a preparation from the microalgae *Spirulina platensis*, pectin and a drug with the active substance mebicar, was carried out for one year in 193 women aged 48 to 60 years. These women consisted of women with UL and CS after prophylaxis – 1 treatment-and-prophylactic (1-T-P) group (n=36), of women without prior prevention: women with UL, CS and natural menopause – 1-treatment (1-T) group (n=31), women of 2 – treatment (2-T) group with UL without CS (n=40), women of 3 – treatment (3-T) group with EH and CS (n=25), women of 4 – treatment (4-T) group with EH without CS (n=27), women of 5 – treatment (5-T) group with CS without UL and EH (n=34). The control group consisted of 35 women of the same age category without the presence of UL, EH and CS. The signs of uterine leiomyoma (UL) and endometrial hyperplasia (EH) were determined according to ultrasound examination of the uterine and the results of histological investigations of the endometrium. The intensity of the symptoms of CS was evaluated using a modified Cooperman index (MCI).

To assess the effectiveness of correction of CS in women with UL and EH by an enzyme immunoassay, the level of Ig A, G, M, interleukins 1 and 2 (IL-1, IL-2) of tumor necrosis factor (TNF) was studied before and after the use of prevention and treatment of CS. Group comparisons were performed using the angular Fischer transform. Parametric indicators at normal distribution were compared using Student's t criterion. In the work, their quantitative values are given in the form of arithmetic mean and its error.

Results. After the treatment in women with EH and CS (n=25) in women with CS without UL and EH (n=34) indicators of humoral immunity IgA, IgM, IgG, IL-1, IL-2 and TNF did not significantly differ from those in healthy women in the menopause (p>0,05). In women after consistent prevention and treatment of CS of 1 T-P group (n=36), we observed the increase of the level of IgA for 29%, IgM for 25%, decrease the level of IL-1 to 1,3 times, and TNF level – to 1,8 times. In women without prophylaxis of CS of 1-T group (n=31) we observed the increase of the level of IgA for 25%, IgM for 19%, compared with the indicators before the treatment (p<0,05), and the IgG and TNF level after the treatment does not differ from the indicators in healthy women in the menopause (p>0,05), the level of the IL-1 remained to 1,6 times higher compared with healthy women (p<0,05). The consistent use of prevention and treatment by our worked out method allows to reduce the intensity of CS in women with UL and CS after prevention (n=36) according to the MCI data by 1,26 times in comparison with women in the group with CS, UL and natural menopause (n=31), by 1,28 times in comparison with women in the group with EH and CS (n=25), by 1,39 times in comparison with women in the group with CS without UL and EH (n=25) after treatment according to our method, without previous prevention.

Conclusions. The application of the correction of CS with the use of the method of consistent prevention and treatment of CS allows to reduce the intensity of symptoms of CS in women with UL and CS according to the MCI data by 1,26–1,39 times, recover the indicators of humoral link of immune system and prevent the exhaustion of antitumor protection factors.

Keywords: climacteric syndrome, prevention, treatment, uterine leiomyoma, endometrial hyperplasia, immune system.

Показники імунної системи після корекції клімактеричного синдрому у жінок з лейоміомою матки та гіперплазією ендометрія

Л.І. Бутіна, Л.П. Шелестова, Ф.О. Ханча, А.Л. Остроух, П.Ф. Шаганов

Мета дослідження: оцінювання ефективності корекції клімактеричного синдрому (КС) шляхом застосування методу послідовної профілактики та лікування КС у жінок з лейоміомою матки (ЛМ) та гіперплазією ендометрія (ГЕ) на підставі дослідження показників імунної системи.

Матеріали та методи. На підставі прогнозування за використанням математичної моделі у жінок з ЛМ та ГЕ в період пре- і постменопаузи відібрано пацієнток групи ризику щодо розвитку КС і вивчено стан їхньої імунної системи до та після застосування корекції КС шляхом послідовної профілактики та лікування.

Профілактику симптомів КС проводили у 184 жінок віком від 40 до 53 років з наявністю ознак ЛМ та ГЕ, у яких при затримках менструації на 3–6 міс спостерігались симптоми КС і маткова кровотеча. Їм протягом одного року проводили профілактику КС з використанням контрацептивного препарату, який містить натуральний естроген естрадіолу валерат та гестаген дієногест. Пацієнтки були розподілені на групи залежно від наявності або відсутності ознак ЛМ, ГЕ та КС: жінки з ЛМ та КС (n=60), жінки з ЛМ без КС (n=37), жінки з ГЕ та КС (n=37), жінки з ГЕ без КС (n=25), жінки з КС без ЛМ та ГЕ (n=25). Пацієнткам з ЛМ та КС (n=60), які увійшли до основної групи, додатково застосовували імуномодулятор, що містить меглюміну акридоніацетат, та свічки, які містять інтерферон рекомбінований альфа-2β. До контрольної групи увійшли 50 жінок тієї самої вікової категорії без наявності ЛМ, ГЕ та КС.

Після профілактики у 24 жінок основної групи відновився регулярний менструальний цикл і зникли симптоми КС, в інших 36 жінок розвинулась менопауза, і вони увійшли до 1-ї лікувально-профілактичної (1-Л-П) групи пацієнок, яким призначили розроблений та запропонований нами лікувальний комплекс і у яких дослідили ефективність корекції КС шляхом застосування методу послідовної профілактики та лікування симптомів КС.

Лікування КС, яке включало комплекс препаратів: комбінований рослинний препарат, що містить у складі циміцифугу, препарат з мікродорості *Spirulina platensis*, пектин, та анкіслюлітичний засіб з діючою речовиною мекікар, проводили протягом одного року у 193 жінок віком від 48 до 60 років. Цих жінок було розподілено на групи: жінки з ЛМ після профілактики КС входили до 1-ї Л-П групи (n=36); жінки без застосування попередньої профілактики КС: пацієнтки з ЛМ, КС та природною менопаузою увійшли до 1-ї лікувальної (1-Л) групи (n=31), жінки з ЛМ без КС увійшли до 2-ї лікувальної (2-Л) групи (n=40), жінки з ГЕ та КС – до 3-ї лікувальної (3-Л) групи (n=25), жінки з ГЕ без КС – до 4-ї лікувальної (4-Л) групи (n=27), жінки з КС без ЛМ та ГЕ – до 5-ї лікувальної (5-Л) групи (n=34). До контрольної групи включено 35 жінок тієї самої вікової категорії без наявності ЛМ, ГЕ та КС.

Наявність ознак ЛМ та ГЕ визначали за даними ультразвукового дослідження матки за результатами гістологічного дослідження ендометрія. Інтенсивність симптомів КС оцінювали за допомогою модифікованого індексу Купермана (МІК). Для оцінювання ефективності послідовної профілактики та лікування КС у жінок з ЛМ та ГЕ імуноферментним методом досліджували рівень IgA, IgG, IgM, інтерлейкінів-1 і 2 (ІЛ-1, ІЛ-2), фактора некрозу пухлини (ФНП) до та після застосування профілактики та лікування КС. Порівняння у групах проводили за допомогою кутового перетворення Фішера. Параметричні показники при нормальному розподіленні порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента. У роботі їхні кількісні значення наведені у формі середнього арифметичного та його помилки.

Результати. Після лікування у жінок з ГЕ та КС (n=25) та у жінок з КС без ЛМ та ГЕ (n=34) показники гуморального імунітету IgA, IgG, IgM, ІЛ-1, ІЛ-2 та ФНП вірогідно не відрізняються від показників у здорових жінок (p>0,05). У жінок з ЛМ та КС 1-Л-П групи (n=36), яким застосовували профілактику КС, після лікування спостерігалось статистично значуще підвищення рівня IgA – на 29%, IgM – на 25%, зниження рівня ІЛ-1 в 1,3 разу, а ФНП – в 1,8 разу. А у жінок 1-Л групи (n=31), яким профілактику КС не проводили, спостерігалось підвищення рівня IgA на 25%, IgM – на 19% порівняно з показниками до лікування (p<0,05). Їхній рівень, так само, як і рівень IgG та ФНП після лікування, статистично не відрізняється від цих показників у здорових жінок у період менопаузи (p>0,05), а рівень ІЛ-1 залишився в 1,6 разу вищий, ніж у здорових жінок (p<0,05).

Послідовне застосування профілактики та лікування КС за розробленим нами методом дозволяє знизити інтенсивність симптомів КС у жінок з ЛМ та КС (n=36) після профілактики за даними МІК в 1,26 разу порівняно з жінками в групі з ЛМ, КС та природною менопаузою (n=31), в 1,28 разу порівняно з жінками з ГЕ та КС (n=25), в 1,39 разу порівняно з жінками з КС без ЛМ та ГЕ (n=34) після лікування за запропонованим нами методом без проведення попередньої профілактики.

Заключення. Корекція КС шляхом застосування запропонованого методу послідовної профілактики та лікування дозволяє зменшити інтенсивність симптомів КС у жінок з ЛМ та КС за даними МІК в 1,26–1,39 разу, відновити показники гуморальної ланки імунної системи і попередити виснаження факторів протипухлинного захисту.

Ключові слова: клімактеричний синдром, лейоміома матки, гіперплазія ендометрія, профілактика, лікування, імунна система.

Показатели иммунной системы после коррекции климактерического синдрома у женщин с лейомиомой матки и гиперплазией эндометрия

Л.И. Бутина, Л.П. Шелестова, Ф.А. Ханча, А.Л. Остроух, П.Ф. Шаганов

Цель исследования: оценка эффективности коррекции климактерического синдрома (КС) путем применения метода последовательной профилактики и лечения КС у женщин с лейомиомой матки (ЛМ) и гиперплазией эндометрия (ГЭ) на основе исследования показателей иммунной системы.

Материалы и методы. На основе прогнозирования с применением математической модели у женщин с ЛМ и ГЭ в период пре- и постменопаузы отобраны пациентки группы риска по развитию нарушений в менопаузе и изучено состояние их иммунной системы до и после коррекции КС путем применения метода последовательной профилактики и лечения.

Профилактику менопаузальных вазомоторных симптомов КС проводили у 184 женщин в возрасте от 40 до 53 лет с наличием симптомов ЛМ и ГЭ, у которых при задержке менструации на 3–6 мес наблюдались симптомы КС и маточное кровотечение. Им в течение одного года проводили профилактику КС с использованием контрацептивного препарата, который содержит натуральный эстроген эстрадиола валерат и гестаген диеногест. Пациентки были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия признаков КС, ЛМ и ГЭ: женщины с ЛМ и КС (n=60), женщины с ЛМ без КС (n=37), женщины с ГЭ и КС (n=37), женщины с ГЭ без КС (n=25), женщины с КС без ЛМ и ГЭ (n=25). Пациенткам с ЛМ и КС (n=60), которые вошли в основную группу, дополнительно применяли иммуномодулятор, который содержит меглюмина акридоніацетат, и свечи, которые содержат интерферон рекомбинированный альфа-2β. В контрольную группу вошли 50 женщин той же возрастной категории без наличия ЛМ, ГЭ и КС.

После профилактики у 24 женщин основной группы восстановился регулярный менструальный цикл и исчезли симптомы КС, у остальных 36 женщин развилась менопауза, и они вошли в 1-ю лечебно-профилактическую (1-Л-П) группу пациенток, которым назначили разработанный и предложенный нами лечебный комплекс. У них изучили эффективность коррекции КС путем применения метода последовательной профилактики и лечения симптомов КС.

Лечение КС, которое включало применение комплекса препаратов: комбинированный растительный препарат, содержащий в составе циміцифугу, препарат из микродоростли *Spirulina platensis*, пектин, и препарат с действующим веществом мекікар, проводили в течение одного года у 193 женщин в возрасте от 48 до 60 лет. Эти женщины были разделены на группы: женщины с ЛМ и КС после профилактики вошли в 1-ю лечебно-профилактическую (1-Л-П) группу (n=36); женщины без применения предварительной профилактики КС: пациентки с ЛМ, КС и природной менопаузой вошли в 1-ю лечебную (1-Л) группу (n=31), женщины с ЛМ без КС вошли во 2-ю лечебную (2-Л) группу (n=40), женщины с ГЭ и КС – в 3-ю лечебную (3-Л) группу (n=25), женщины с ГЭ без КС – в 4-ю лечебную (4-Л) группу (n=27), женщины с КС без ЛМ и ГЭ – в 5-ю лечебную (5-Л) группу (n=34). В контрольную группу включены 35 женщин той же возрастной категории без наличия ЛМ, ГЭ и КС.

Наличие признаков ЛМ и ГЭ определяли по данным ультразвукового исследования матки и результатам гистологического исследования эндометрия. Интенсивность симптомов КС оценивали при помощи модифицированного индекса Купермана (МІК). Для

оценки эффективности коррекции КС у женщин с ЛМ и ГЭ иммуноферментным методом исследовали уровень IgA, IgG, IgM, интерлейкинов-1 и 2 (ИЛ-1, ИЛ-2), фактора некроза опухоли (ФНО) до и после применения профилактики и лечения КС. Сравнение в группах проводили при помощи углового превращения Фишера. Параметрические показатели при нормальном распределении сравнивали при помощи t-критерия Стьюдента. В работе их количественные значения приведены в форме среднего арифметического и его ошибки.

Результаты. После лечения у женщин с ГЭ и КС (n=25) и у женщин с КС без ЛМ и ГЭ (n=34) показатели гуморального иммунитета ИЛ-1, ИЛ-2 и ФНО достоверно не отличались от показателей у здоровых женщин (p>0,05). У женщин 1-Л-П группы (n=36), которым применяли профилактику КС, наблюдалось статистически значимое повышение уровня IgA – на 29%, IgM – на 25%, снижение уровня ИЛ-1 в 1,3 раза, а ФНО – в 1,8 раза. А у женщин 1-Л группы (n=31), которым профилактику КС не проводили, наблюдалось повышение уровня IgA на 25%, IgM на 19% по сравнению с показателями до лечения (p<0,05). Их уровень так же, как и уровень IgG и ФНО, после лечения статистически не отличался от этих показателей у здоровых женщин в период менопаузы (p>0,05), а уровень ИЛ-1 остался в 1,6 раза выше, чем у здоровых женщин (p<0,05).

Последовательное применение профилактики и лечения КС по разработанному нами методу позволяет снизить интенсивность симптомов КС у женщин с ЛМ и КС (n=36) после профилактики по данным МИК в 1,26 раза в сравнении с женщинами в группе с ЛМ, КС и с природной менопаузой (n=31), в 1,28 раза в сравнении с женщинами с ГЭ и КС (n=25), в 1,39 раза в сравнении с женщинами с КС без ЛМ и ГЭ (n=34) после лечения по предложенному нами методу без проведения предварительной профилактики.

Заключение. Коррекция КС путем применения метода последовательной профилактики и лечения позволяет уменьшить интенсивность симптомов КС у женщин с ЛМ по данным МИК в 1,26–1,39 раза, восстановить показатели гуморального звена иммунной системы и предупредить истощение факторов противоопухолевой защиты.

Ключевые слова: климактерический синдром, лейомиома матки, гиперплазия эндометрия, профилактика, лечение, иммунная система.

In the whole world and in Europe the number of women with menopause increases rapidly, today 10% of the world population is the women in climacteric age. Every year this population will grow for 25 mln. Different in degrees of difficulties the signs of neurovegetative and psychoemotional disorders such as climacteric syndrome (CS) is present among 26–48% of women [5, 7].

Usually we appoint the treatment of these disorders after their appearance and use the substitutive hormone therapy by estrogen preparations. But for women with hyperproliferative processes of the reproductive system, including uterine leiomyoma and endometrial hyperplasia, the appointment of estrogenous preparations is forbidden, because it may lead to the activation of proliferative processes [11].

In perspective there is the formation of groups of risk in the development of menopausal vasomotor symptoms of CS the development and application within these patients the method of prevention disorders long before the menopause period. This will help to prepare a woman for this period and help her to enter the menopause gradually without dishormonal disorders, which form the conditions for the development of menopause disorders. This method will help to raise the effectiveness of treatment menopause disorders.

That's why, to our mind, it's very important to forecast the possibilities of the development of disorders in menopause in women with uterine leiomyoma and endometrial hyperplasia then correct the proliferative process, and, if necessary, treat climacteric disorders.

We decided to work out a scientifically based method of prognostication, prevention and treatment of menopause disorders in women with uterine leiomyoma and endometrial hyperplasia and evaluate its efficiency.

Taking into consideration the fact that there are activity reduction data of immune system in women with uterine leiomyoma and endometrial hyperplasia [10,13], and paying attention to the conclusions that the changes of immunological reactivity increases the degree of climacteric syndrome (CS), because the triggers of the development of pathological passage of premenopausal period are the changes in immunoreaction and in the processes of body immunoregulation [9]. We think it's necessary to add preparations for the correction of the immunity state in the complex method of consistent prevention and treatment of CS in women with uterine leiomyoma (UL) and endometrial hyperplasia (EH). That's why to evaluate the efficiency of the proposed method of consistent prevention and treatment of CS in women with uterine leiomyoma and endometrial hyperplasia we decided to investigate the indicators of immune system before and after

the implementation of the method of consistent prevention and treatment of CS.

The objective: to evaluate the effectiveness of the correction of climacteric syndrome (CS) with the use of the method of sequential prevention and treatment of CS in women with uterine leiomyoma (UL) and endometrial hyperplasia (EH) based on studies of indicators of the immune system.

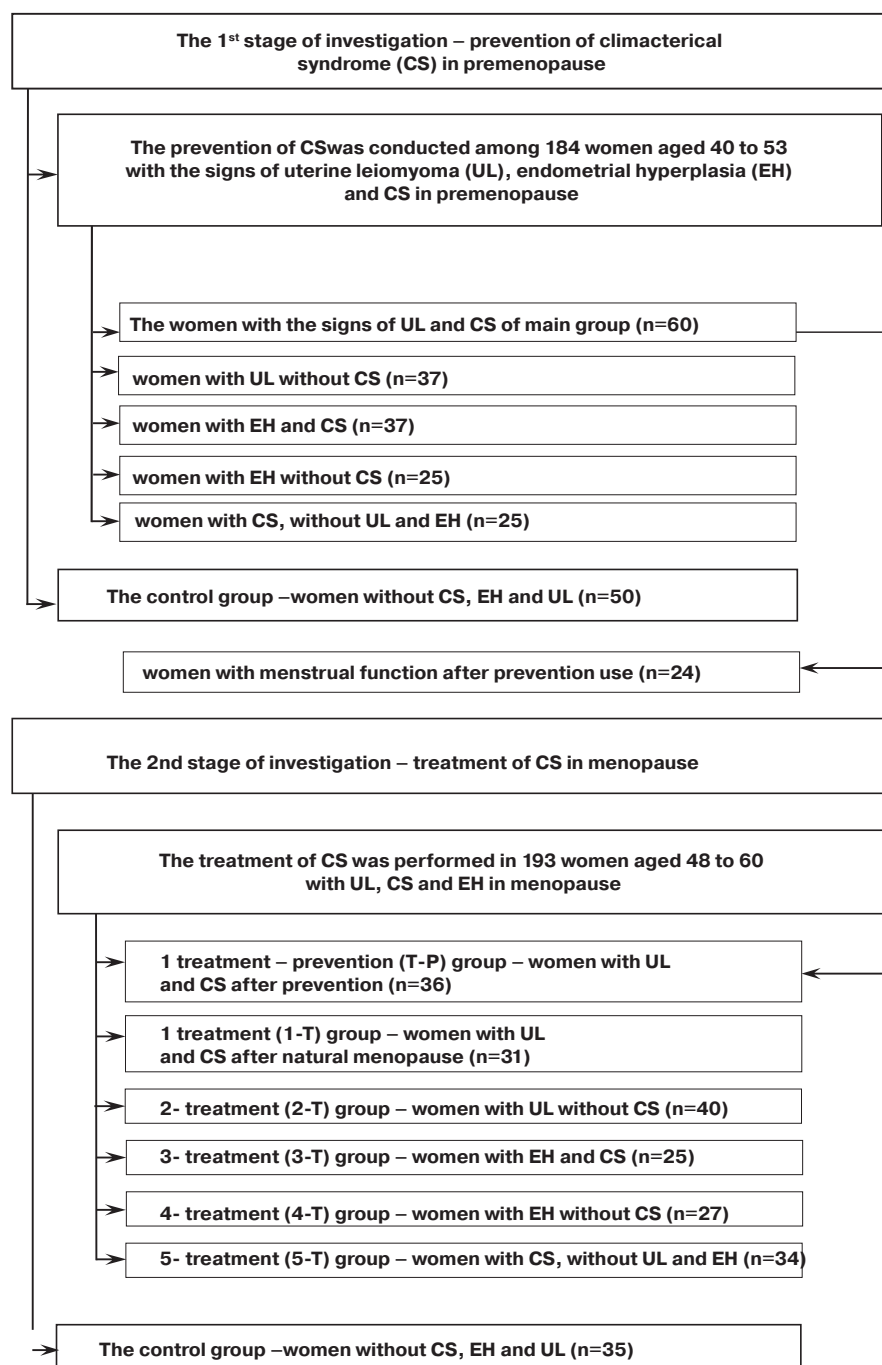
MATERIALS AND METHODS

On the basis of prognosis using a mathematical model some groups of women with uterine leiomyoma (UL) and endometrial hyperplasia (EH) in the period of before and after menopause, with the risk of development of CS were chosen [1] and the state of the immune system before and after the correction of climacteric syndrome with the use of the method of sequential prevention and treatment of CS were evaluated.

The prevention of climacteric syndrome (CS) was carried out in 184 women aged 40 to 53 years with the presence of signs of uterine leiomyoma (UL) and endometrial hyperplasia (EH), in which after menstruation was delayed for 3-6 months, uterine bleeding and symptoms of CS were observed. These women underwent CS prevention for one year with the use of a contraceptive containing of the natural estrogen estradiol valerate and gestagen dienogest. The women were divided into groups depending on the presence or absence of signs of CS, UL and EH: women with UL and CS (n=60), women with UL without CS (n=37), women with EH and CS (n=37), women with EH without CS (n=25), women with CS without UL and EH (n=25). Women with UL and CS who constituted the main group (n=60), additionally used an immunomodulator that contains meglumine acridonacetate and suppositories containing recombinant alpha interferon 2β [3]. The control group consisted 50 women of the same age category without the presence of CS, UL and EH

After the prevention in 24 women of the main group (n=60), the menstrual function was recovered and the symptoms of CS disappeared. In remaining 36 women the menopause was developed and they amounted to 1 treatment-and-prophylactic (1-T-P) group of women who were prescribed the treatment complex developed and proposed by us. In these women we investigated the effectiveness of the correction of climacteric syndrome with the use of the method of sequential prevention and treatment of symptoms of CS.

The treatment of CS, which included a complex of drugs: a combined herbal preparation containing cimicifuga, a preparation from the microalgae *Spirulina platensis*, pectin and a drug with the active substance mebicar, was carried out for one year in 193 women aged 48 to 60 years [2].



Picture 1. The stage of investigation

These women consisted of women with UL and CS after prophylaxis – 1 treatment-and-prophylactic (1-T-P) group (n=36), of women without prior prevention: women of 1 – treatment (1-T) group with UL, CS and natural menopause (n=31), women of 2 – treatment (2-T) group with UL without CS (n=40), women of 3 – treatment (3-T) group with EH and CS (n=25), women of 4 – treatment (4-T) group with EH without CS (n=27), women of 5 – treatment (5-T) group with CS without UL and EH (n=34). The control group consisted of 35 women of the same age category without the presence of UL, EH and CS.

The signs of uterine leiomyoma (UL) and endometrial hyperplasia (EH) were determined according to ultrasound examina-

tion of the uterine [12] and the results of histological investigations of the endometrium [15]. The intensity of the symptoms of CS was evaluated using a modified Cooperman index (MCI) [14].

To assess the effectiveness of correction of CS in women with UL and EH by an enzyme immunoassay, the level of IgA, IgG, IgM, interleukins 1 and 2 (IL-1, IL-2) of tumor necrosis factor (TNF) was studied before and after the use of prevention and treatment of CS. Group comparisons were performed using the angular Fischer transform. Parametric indicators at normal distribution were compared using Student's t criterion. In the work, their quantitative values are given in the form of arithmetic mean and its error [8].

RESULTS OF THE STUDY

Influence of a prophylactic complex on immunological indicators.

On the basis of prognosis some groups of women with UL and EH in the period before and after menopause, with the risk of the development of CS were chosen, and the state of the immune system was studied [1].

It's known the role of endogenous stimulants-interleukins and tumor necrosis factor in uterine benign tumor pathogenesis: myoma and endometriosis.

It's observed a synergistic increase of IL-1, IL-2 and the tumor necrosis factor (TNF), that demonstrates both the mechanism of tumor development and body defense reaction and witnesses the state of the «immune stress» in women with uterine benign tumor [13].

There are investigations that prove: the development of pathological variant of premenopause is closely connected with the changes in the immune system. The characteristic features are: the activation of T-lymphocytes, the imbalance of immune regulatory cells, an increase in the number of cells with suppressor

and cytotoxic features among lymphocytes, and also anti-inflammatory cytokine producers [9].

We decided to investigate the role of immunoglobulins and endogenous immunomodulators IL-1, IL-2 and the TNF with uterine leiomyoma and endometrial hyperplasia during the development of CS in premenopausal period and find out pathogenetically based directions of prevention activities.

In women with UL, EH and CS in premenopause the level of IgA increased for 22-38%. The level of IgG, increased for 21% in women with UL and CS, in women with UL and EH as with CS and without CS the level of IgM decreased on 22–37%. (p<0,05) (Table 1).

Table 1

Indicators of immunoglobulin level in women with uterine leiomyoma (UL), endometrial hyperplasia (EH), climacteric syndrome (CS) before and after prophylaxis of CS and disorders of menstrual function (MF) in the premenopause (M±m)

Indicators	Groups						
	Women with UL and CS n=60	Women with UL without CS n=37	Women with EH and CS n=37	Women with EH without CS n=25	Women with CS without UL and EH n=25	Women without UL, EH, CS n=50	
	before prophylaxis						
Ig A (g/l)	(2,4±0,07)*	(1,8±0,03)	(1,9±0,02)*	(1,6±0,03)	(1,7±0,05)	(1,5±0,05)	
Ig G (g/l)	(9,57±0,38)*	(8,1±0,2)	(8,3±0,2)	(8,1±0,03)	(7,9±0,4)	(7,6±0,2)	
Ig M (g/l)	(1,14±0,03)*	(1,18±0,08) ^o	(1,3±0,02)*	(1,4±0,03) ^Δ	(1,5±0,02)	(1,8±0,03)	
	after prophylaxis						
	with MF n=24	without MF n=36	n=37	n=37	n=25	n=25	n=50
Ig A (g/l)	(1,99±0,06)*	(2,37±0,08)*	(1,7±0,03)	(1,60±0,03)	(1,63±0,02)	(1,57±0,03)	(1,5±0,05)
Ig G (g/l)	(8,35±0,5) ^o	(10,4±0,6)*	(8,0±0,2)	(7,6±0,02)	(7,9±0,03)	(7,5±0,4)	(7,6±0,2)
Ig M (g/l)	(1,12±0,04)*	(0,93±0,03)*	(1,21±0,03) ^o	(1,5±0,05)	(1,43±0,003)	(1,7±0,01)	(1,8±0,03)

Note: * – difference of indicators in women with UL and CS before and after prophylaxis and in women without CS, UL and EH. p<0,05

^o – difference of indicators in women with UL without CS before and after prophylaxis and in women without CS, UL, EH. p<0,05.

* – difference of indicators in women with EH and CS before prophylaxis and in women without CS, UL and EH p<0,05.

^Δ – difference of indicators in women with EH without CS before prophylaxis and in women without CS, UL and EH p<0,05.

^o – difference of indicators in women with MF after prophylaxis and in women with UL and CS before prophylaxis p<0,05

In women with UL and EH in premenopause the indicators of humoral link of immune system increases. The presence of hyperproliferative processes in endometrium with morphological signs of chronic inflammation [6] supports tense activity of humoral link of the immunity. It can be seen from the increased level of all immunoglobulins, and this may lead to the denutrition of their compensatory possibilities and to the development of immunodeficiency. This will complicate the passage of the hyperproliferative disease and cause the development of disorders in menopause [9].

In women with UL and EH as with CS and without CS in premenopause. the level of IL-1 increased to 1,4–2,6 times up, IL-2 – 1,5–2,6 times up and TNF 22–47% up (p<0,05), as compared with healthy women without UL, CS and EH (Table 2). In women with UL and EH in premenopause the indicators of the immunity in organism increases that testifies about the activation of adaptation system of the antinoplastic defense. The hyperproduction of cytokine (IL-1, IL-2, TNF) may increase the severity of the course of menopause vasomotor symptoms of CS in menopause.

A synergistic increase of IL-1, IL-2 and TNF in uterine leiomyoma may demonstrate both pathological development and body defense reaction. Thanks to its ability to stimulate gene expression of releasing factors, IL-1 may influence the central biological mechanism of body homeostasis way to level up the level of corticotropin releasing factor, that increases the production of adrenocorticotrophic hormone and gonadotropic hormones follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) that provoke the development of menopause vasomotor symptoms of CS in premenopausal period. The release of hypothalamic monoamines and neuropeptides under the influence of great concentrations of endogenous IL-1 may cause disorders in gonadotropic and sex hormones. The increase of FSH and LH production will cause hyperestrogenia that is one of the pathogenesis links of the development of uterine hyperplastic processes. At the same time the increased concentrations of IL-1 and TNF may cause antitumor effect. In this aspect the ability of cytokine to influence the cells apoptosis plays an important role. On the one hand it's a physiological reaction, based on the diversity of cytokine mechanisms and an attempt to launch

the apoptosis programme, but on the other hand this reaction is not good and safe, because there is a break of balance between control and uncontrol, benefit and harm of immune answers. The surplus of cytokine is a decisive factor in supporting and gaining pathological processes: chronic inflammation and proliferation [13].

So the premises for the development of disorders in menopause are formed in women with UL and EH in premenopause, which results in changes of immunoreactivity and processes of immunoregulation of organism. No doubt, they need correction.

For the first time the scientifically based method of prevention of CS in menopause using the hormone and immunocorrection therapy has been developed and applied in premenopause in women with UL and EH on the basis of the results obtained. The effectiveness of this prevention was evaluated

After prevention use in 24 women in the main group (n=60) the menstrual function (MF) was recovered and the symptoms of CS disappeared. So the prevention of symptoms of CS was performed among 40% of women

It was installed in women with UL and CS with MF (n=24) the level of IgG decreases for 24% (p<0,05) compared with the indicators before prophylaxis (Table 1), the level of IgA increases for 25%, and the level of IgM decreases for 39% compared with healthy women (p<0,05). In women with UL and CS with MF the level of IL-1 decreases to 2,4 times (p<0,05), it was not different from the indicators in healthy women (p>0,05). The level of IL-2 decreases for 43%, the TNF level decreased for 28% compared with level before prophylaxis, but the level was increased for 34% and 26% compared with healthy women according to (p<0,05) (Table 2).

In women without menstrual function after prophylaxis the level of IgA and IgG does not change and remain increased to 1,6 times and to 1,4 times up compared with healthy women according to. The level of IgM remains lower to 2 times (Table 1), but the level of IL-2 – is higher to 2,2 times compared with healthy women (p<0,05). The level of IL-1 increased to 1,6 times and, the TNF level – to 1,6 times and it exceeds the indicators in the healthy women to 4,1 times and to 2,9 times according to (p<0,05). That indicators were increased compared with the results, which we received in women with menstrual function (n=24): IL-1 – to 3,75 times, IL-2 – to 1,5 times, the TNF to 2,2 times (p<0,05). In wom-

Table 2

Indicators of cytokine level in women with uterine leiomyoma (UL), endometrial hyperplasia (EH), climacteric syndrome (CS) before and after prophylaxis of CS and disorders of menstrual function (MF) in the premenopause (M±m)

Indicators	Groups						
	Women with UL and CS n=60		Women with UL without CS n=37	Women with EH and CS n=37	Women with EH without CS n=25	Women with CS without UL and EH n=25	Women without CS UL and EH, n=50
	before prophylaxis						
interleukin 1 (pg/ml)	(12,4±0,2)*		(9,4±0,3)°	(8,7±0,3)*	(6,6±0,5) ^Δ	(6,5±0,5) [□]	(4,7±0,6)
interleukin 2 (pg/ml)	(10,7±1,6)*		(7,9±0,4)°	(8,1±0,5)*	(6,3±,4) ^Δ	(6,1±0,3) [□]	(4,1±0,5)
tumor necrosis factor (pg/ml)	(25,8±1,2)*		(20,3±1,3)°	(19,5±1,5)*	(18,1±1,3) ^Δ	(17,8±1,3) [□]	(13,9±1,8)
	after prophylaxis						
	with MF n=24	without MF n=36	n=37	n=37	n=25	n=25	n=50
interleukin 1 (pg/ml)	(5,1±1,8) [⊛]	(19,3±0,9)*	(8,9±0,3)°	(6,5±0,3)*	(5,6±0,2)	(4,9±0,4)	(4,7±0,6)
interleukin 2 (pg/ml)	(6,1±0,4) [⊛]	(9,02±0,2)*	(7,5±0,3)°	(6,0±0,4)*	(5,3±0,3) ^Δ	(4,3±0,2)	(4,1±0,5)
tumor necrosis factor (pg/ml)	(18,7±1,5) [⊛]	(41,1±1,6)*	(19,4±1,3)°	(17,6±1,2)*	(15,3±1,2)	(14,3±1,5)	(13,9±1,8)

Note: * – difference of indicators in women with UL and CS before prophylaxis, in women without MF after prophylaxis and in women without CS, UL and EH in the premenopause p<0,05.

⊛ – difference of indicators in women with and without MF after prophylaxis and in women without CS, UL, EH p<0,05.

° – difference of indicators in women with UL without CS before and after prophylaxis and in women without CS, UL, EH p<0,05.

* – difference of indicators in women with EH and CS before and after prophylaxis and in women without CS, UL and EH p<0,05.

Δ – difference of indicators in women with EH without CS before and after prophylaxis and in women without CS, UL, EH p<0,05.

□ – difference of indicators in women with CS without UL, EH before prophylaxis and in women without CS, UL, EH p<0,05.

en with UL without CS and in women with EH as with CS, and without CS the level of IL-2 increased for 23–46%, the TNF level for 22–29%, IL-1 remains increased in women with UL without CS to 1,9 times (p<0,05) (Table 2).

So in women with UL and EH in menopause the activity of humoral link of immune system and adaptation system of the antinoplastic defense increases, as compared with healthy women in premenopause.

Influence of the prophylactic complex on the course of CS in premenopausal women with UL and EH.

The use of prevention of CS among women with UL and EH with the menstrual function, reduces the exertion of immunologic reaction and reduces the risk of denutrition of their compensatory possibilities. and allows to liquidate the symptoms of CS for 40% of women with UL in the period of premenopause.

In 36 (60%) women with UL the menstrual function was absent and they have disorders in menopause, but the use of prevention of CS reduces the intensity of the symptoms of CS. In 36 women the frequency of heavy degree of the course of disorders in menopause decreased to 6 times compared with the results of prognostication. The middle index of modified Cooperman index (MCI) is (22,8±1,5). This intensity of the menopausal vasomotor symptoms of CS corresponds to the middle degree of the course of disorders in menopause [4].

The effect of treatment and prevention complex on the immune system in women with UL and EH in menopause.

In women without menstrual function after prophylaxis 1-L-P group (n=36) the level of IgA decreases for 35%, IgM – for 25%, (p<0,05), in women of 1-L group (n=31), IgA decreased for 41%, IgM – for 31%, IgG – for 15%, as compared with the healthy women in menopause (p<0,05) (Table 3).

Among tested women the level of the apoptosis inhibitor IL-2 becomes less for 19% (n=36), and for 24% (n=31) compared with healthy women in the period of menopause (p<0,05), and the level of the apoptosis inductor IL-1 becomes to 2,95 times higher (n=36) and to 1,8 times higher (n=31). The level of TNF remains

high to 1,4 times, compared with healthy women in menopause. All these factors testify for activation of antitumor protection (Table 4).

In women with UL without CS and EH as with CS and without CS it's observed the decrease of the level of IgA for 25–36% and the level of IgM for 19–30% (Table 3), the level of IL-2 decreased for 19–24%, the level of IL-1 increased for 19–29%, the level of TNF increased for 20–22% compared with healthy women (p<0,05) (Table 4).

So we can trace the decline of humoral link of immunity and activation of antitumor protection in women with UL and EH, compared with healthy women in the menopause. This may lead to the denutrition of antitumor protection factors. That's why we added preparations for recovery of immunity and antitumor protection to the invented complex method of consistent prevention and treatment of the menopausal vasomotor symptoms of CS in women with UL and EH.

After the treatment in women with UL without CS and EH as with CS and without CS the concentration of IgA and IgM the same as IgG level, IL-1. IL-2, TNF level in women doesn't differ from the indicators of healthy women in the menopausal period (p>0,05).

In women after consistent prevention and treatment of CS of 1-L-P group (n=36), we observed the increase of the level of IgA for 29%, IgM for 25% (Table 3), decrease the level of IL-1 to 1,3 times, and TNF level – to 1,8 times (Table 4), in women without prophylaxis of CS – 1-L group (n=31) we observed the increase of the level of IgA for 25%, IgM for 19%, compared with indicators before the treatment (p<0,05) (Table 3). The level of IgA and IgM as the level of IgG and TNF level after the treatment does not differ from the indicators in healthy women in the menopause (p>0,05), the level of the IL-1 remains to 1,6 times higher as compared with healthy women (p>0,05) (Table 3, 4).

The level of IL-1 decreased as compared with the data before treatment, but it remains higher compared with the data of healthy women. (p<0,05) This is due to the fact, that there are

Table 3

Indicators of immunoglobulin level in women with uterine leiomyoma (UL) without of menstrual function (MF) after prophylaxis in the premenopause, in women with UL and natural menopause (NM), endometrial hyperplasia (EH) and climacteric syndrome (CS) in the menopause before and after treatment CS (M±m)

Indicators	Groups						
	Women with UL and CS without MF n=36	Women with UL, CS and NM n=31	Women with UL without CS n=40	Women with EH and CS n=25	Women with EH without CS n=27	Women with CS without UL and EH n=34	Women without UL, EH, CS n=35
	before treatment						
Ig A (g/l)	(2,37±0,08) ^Δ	(2,14±0,03) [◊]	(2,31±0,02) [*]	(2,53±0,03) [*]	(2,68±0,03) [▼]	(2,73±0,04) [□]	(3,6±0,05)
Ig G (g/l)	10,4±0,6	(9,29±0,6)	(8,61±0,3) [*]	(8,52±0,02) [*]	(9,08±0,0,4)	(8,71±0,5)	(10,9±0,4)
Ig M (g/l)	(0,91±0,03) ^Δ	(0,9±0,04) [◊]	(0,93±0,04)	(0,98±0,04) [*]	(1,03±0,05) [▼]	(1,1±0,05) [□]	(1,3±0,02)
	after treatment						
Ig A (g/l)	(3,3±0,03) ^{Δ*}	(3,1±0,04) ^{Δ*}	(3,5±0,02)	(3,4±0,03)	(3,1±0,03)	(3,2±0,04)	(3,6±0,05)
Ig G (g/l)	(10,7±0,5)	(10,2±0,2)	(9,3±0,3)	(9,5±0,5)	(9,2±0,3)	(10,2±0,3)	(10,9±0,4)
Ig M (g/l)	(1,2±0,02) ^{Δ*}	(1,1±0,02) ^{Δ*}	(1,2±0,02)	(1,3±0,03)	(1,1±0,03)	(1,4±0,02)	(1,3±0,02)

Note: ^Δ – difference of indicators in women with UL, CS without MF before treatment and in women without CS, UL, EH p<0,05.
[◊] – difference of indicators in women with UL, CS and NM before treatment and in women without CS, UL and EH p<0,05.
^{*} – difference of indicators in women with 3 UL without CS before treatment and in women without CS, UL and EH p<0,05.
[▼] – difference of indicators in women with EH and CS before treatment and in women without CS, UL and EH p<0,05.
[□] – difference of indicators index in women with EH without CS before treatment and in women without CS, UL and EH p<0,05.
[◻] – difference of indicators in women with CS without UL, EH before treatment and in women without CS, UL, EH p<0,05
^{Δ*} – difference of indicators in women with UL, CS without MF and with NM before and after treatment p<0,05.

Table 4

Indicators of cytokine level in women with uterine leiomyoma (UL) without of menstrual function (MF) after prophylaxis in the premenopause, in women with natural menopause (NM) and UL, endometrial hyperplasia (EH) and climacteric syndrome (CS) in the menopause before and after treatment CS (M±m)

Indicators	Groups						
	Women with UL and CS without MF n=36	Women with UL, CS, NM n=31	Women with UL without CS n=40	Women with EH and CS n=25	Women with EH without CS n=27	Women with CS without UL and EH n=34	Women without UL, EH, CS n=35
	before treatment						
interleukin 1 (pg/ml)	(19,2±0,9) ^{Δ*}	(11,5±0,9) [◊]	(9,1±0,3) [*]	(8,9±0,4) [*]	(8,1±0,2) [▼]	(8,3±0,2) [□]	(6,5±0,5)
interleukin 2 (pg/ml)	(9,2±0,2) ^Δ	(8,6±0,2) [◊]	(9,0±0,2) [*]	(8,7±0,5) [*]	(9,1±0,4) [▼]	(8,9±0,3) [□]	(11,3±0,3)
tumor necrosis factor (TNF)(pg/ml)	(41,1±1,6) ^{Δ*}	26,8±1,9	(34,4±1,8) [*]	(29,3±1,1)	(32,5±1,3)	(36,3±1,3) [□]	(28,7±1,2)
	after treatment						
interleukin 1 (pg/ml)	(14,7±1,8) ^Δ	(10,6±0,9)	(7,3±0,8)	(8,1±0,3) [*]	(7,5±0,3)	7,4±0,5)	(6,5±0,5)
interleukin 2 (pg/ml)	10,8±0,4	(9,8±0,2)	(10,2±0,5)	(9,9±0,3)	(10,3±0,4)	(11,1±0,2)	(11,3±0,3)
TNF (pg/ml)	(22,9±1,5) ^Δ	(24,6±1,6)	(23,8±1,7) [◻]	(27,3±1,5)	(29,3±1,5)	(30,3±1,3)	(28,7±1,2)

Note: ^Δ – difference of indicators in women with UL, CS without MF before and after treatment and in women without CS, UL, EH p<0,05.
[◊] – difference of indicators in women with UL, CS and NM before treatment and in women without CS, UL, EH p<0,05.
^{*} – difference of indicators in women with UL without CS before treatment and in women without CS, UL, EH p<0,05.
[▼] – difference of indicators in women with EH and CS before treatment and in women without CS, UL, EH p<0,05.
[□] – difference of indicators in women with EH without CS before treatment and in women without CS, UL, EH p<0,05.
[◻] – difference of indicators in women with CS without UL and EH before treatment and in women without CS, UL, EH p<0,05
^{Δ*} – difference of indicators in women with UL and CS without MF and in women with UL, CS, NM before treatment p<0,05.

places of hyperproliferation among tested women, and the activity of antitumor protection factors (IL-1, TNF) remains in tense condition, compared with the healthy women, which may lead to denutrition. Evidently the TNF level decreased to 1.8 times, compared to the data before treatment (p<0,05), so it was for 21% less than with healthy women in menopause (p<0,05). IL-2 level increased (p<0,05) (Table 4) as compared with the level before treatment, as a result the denutrition activity of apoptosis inhibitor was restored, which testifies about the decrease of the hyperprolif-

erative activity in reproductive system because the dimensions of uterine leiomyoma after prophylaxis decrease for 15% [4], and the decline of tension on the antitumor protection system.

The effect of treatment and prevention complex on the symptoms of CS in women with UL and EH in menopause.

After consistent prevention and treatment of CS the intensity of the symptoms of CS declines and a modified Cooperman index (MCI). in women after the usage of our medical prognostication complex (n=36) is to 2,5 times less than before treatment, but

in women with natural menopause MCI is to 2,1 times less than before treatment, in women with EH and CS MCI is to 2 times less than before treatment, in women with CS without UL and EH MCI is to 1,9 times less than before treatment [4].

Consistent application of prevention and treatment by our worked out method allow to decrease the intensity of CS in women with UL and CS (n=36) according to the MCI data to 1,26 times as compared in women with natural menopause (n=31), to 1,28 times as compared in women with EH and CS (n=25), to 1,39 times as compared in women with CS without LU and EH (n=34), after treatment according our method without previous prevention [4].

CONCLUSIONS

In women with UL and EH in premenopause the indicators of humoral link of immune system increases and the indicators of the immunity in organism increases, that testifies about the activation of adaptation system of the antinoplastic defense.

So the premises for the development of CS in menopause are formed in women with UL and EH in premenopause, which results in changes of immunoreactivity and processes of immunoregulation of organism

The use of prevention of CS using the hormone and immunocorrection therapy among women with UL and EH reduces the

strain of immunologic reaction and reduces the risk of denutrition of their compensatory possibilities and allows to liquidate the symptoms of CS for 40% of women in the period of premenopause.

In 60% women the use of prevention of CS reduces the intensity of the symptoms of CS and the frequency of heavy degree of the course of CS in menopause decreased to 6 times compared with the results of prognostication.

So we can trace the decline of humoral link of immunity and activation of antitumor protection in women with CS, UL and EH, compared with healthy women.

Consistent application of prevention and treatment of CS by our worked out method allow to decrease the intensity of symptoms of CS in women with UL and CS according to the MCI data to 1,26–1,39 times as compared in women with UL and natural menopause, EH and CS, after treatment according our method, without previous prevention.

The application of the correction of CS with the use of the method of consistent prevention and treatment of CS allows to recover the indicators of humoral link of immune system and to prevent the exhaustion of the antitumor protection factors which testifies the decrease of the hyperproliferation activity in reproductive system and the decline of tension on the antitumor protection system, as a result of the application of immune response modifier.

Сведения об авторах

Бутина Людмила Ивановна – Кафедра акушерства и гинекологии Донецкого национального медицинского университета, 84404, Донецкая область, г. Лиман, ул. Привокзальная, 27; тел.: (050) 247-24-88, (097) 323-41-39. E-mail: lydmilabutina@gmail.com
ORCID iD 0000-0002-8360-3573

Шелестова Лариса Петровна – Кафедра акушерства и гинекологии Донецкого национального медицинского университета, 84404, Донецкая область, г. Лиман, ул. Привокзальная, 27

Ханча Федор Александрович – Кафедра акушерства и гинекологии Донецкого национального медицинского университета, 84404, Донецкая область, г. Лиман, ул. Привокзальная, 27

Остроух Алла Леонидовна – Кафедра акушерства и гинекологии Донецкого национального медицинского университета, 84404, Донецкая область, г. Лиман, ул. Привокзальная, 27

Шаганов Павел Федорович – Кафедра акушерства и гинекологии Донецкого национального медицинского университета, 84404, Донецкая область, г. Лиман, ул. Привокзальная, 27

LITERATURE

- Butina L.I. 2017 Prognostication of heavy degree of flow of violations in menopause in women with hyperproliferative processes of reproductive system through mathematical model. – Reproductive endocrinology. 6(38). 86-88.
- Butina L.I. 2017 Treatment of disorders in the menopause in women with hyperproliferative processes of reproductive system. – Reproductive endocrinology. 5(37).70-74.
- Butina L.I. 2017 Dynamics of index of immune system after prevention of disorders in the menopause in women with hyperproliferative processes of reproductive system. – Health of women. 9(125).100-104.
- Butina L.I. 2018 Effectiveness of prevention and treatment of disorders in the menopause in women with hyperproliferative processes of reproductive system. – Reproductive Endocrinology. 3(41): 61-5.
- Freeman, E.W., Sammel, M.D., Lin, H., et al. 2007 "Symptoms associated in menopause transition and reproductive hormones in mid-life women." Obstet Gynecol. 110. 230–40.
- Lazurenko W, Kuricheva NU, Murizina IU, Gorbatovska EV. 2012 Pathogenetic essence of chronic inflammatory in uterine bleeding in premenopause. Collection of scientific articles of Association of Obstetric and gynecology of Ukraine. K.: "Poligraf. plus 2" 56-8.
- Park, Y.K., Cha, N.H., Sok, S.R. 2015 "Relationships between menopausal syndrome and sleeping of middle-aged women." Journal of Physical Therapy Science 27 (8): 2537–40.
- Petry A., Sabyk K. 2003 Visual statistics in medicine. Translation from English V.P. Leonova.M.: HEOTAR-MED.144.
- Shcherbyna Y.N. 2009 Character of immune disorders in premenopause of women. Collection of scientific articles of Association of Obstetric and gynecology of Ukraine. Kiev: "Intermed". 722-726.
- Sheligina OA, Simrok W. 2010 The importance of index of leukotriene cascade in uterine leiomyoma. Collection of scientific articles of Association of Obstetric and gynecology of Ukraine. Kiev: "Intermed". 883-7.
- Roberts H. 2014 Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia: a Cochrane review summary. H. Roberts, M. Hickey, A. Lethaby. Maturitas. 77(1): 4-6.
- Shokouhi B. 2015 Role of transvaginal ultrasonography in diagnosing endometrial hyperplasia in pre- and postmenopause women. B. Shokouhi. Niger. Med. J. 56(5): 353-6.
- Simrok V.V., Simrok D.V., Chominskaya Z.B. 2008 Boom of cytokines in cases of non-malignant processes of uterus News of medicine and pharmacy. 253. 114-117.
- Vykhlyaeva E.M. 2008. Postmenopausal therapy.M.: MEDpress-Infom, – 448
- Volkova OV, Elecki UK. 1971 Basis of histology and histological technique. M.: Medicine. c.107-211, 232-4.

Статья поступила в редакцию 23.06.2020

Аналіз використання методу анкетування у дослідженні епідеміології стресового нетримання сечі у жінок: вплив на якість життя

Д.М. Федорова

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

Мета дослідження: визначення методом анкетування рівня епідеміології стресового нетримання сечі (СНС) і у цілому стану нижніх сечових шляхів та пов'язаної з ним якості життя у жінок різних вікових груп вибраної популяції.

Матеріали та методи. Проаналізовані анкети 49 жінок різного віку, що на момент опитування не проходили лікування з приводу урогінекологічних скарг. Для анкетування були вибрані анамнестична частина опитувальника Петрос, короткі форми анкет з обліку сечостатевої порушень Urogenital Distress Inventory (UDI-6) та щодо впливу нетримання на якість життя Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7). За основу розподілу за віком прийнято якісні вікові періоди, рекомендовані ВООЗ.

Результати. Усього скарги на порушення сечовипускання мали 63% жінок опитаної популяції. Найбільш поширеним симптомом ураження нижніх сечових шляхів було СНС, що турбувало 41% усіх жінок. Поширеність СНС серед жінок різних вікових груп коливалась: у жінок молодого і зрілого віку – 35%, значно збільшувалась у жінок середнього віку і знижувалась у жінок літнього віку. У всіх жінок середнього і літнього віку діагностовано симптоми ураження нижніх сечових шляхів. Серед визнаних факторів ризику виникнення СНС статистично значущим був кашель ($p<0,05$) із середньою силою зв'язку між фактором ризику та захворюванням. Близько 61% пацієнок із нетриманням сечі свідчили про те, що їхні симптоми були такими, що впливали на якість життя.

Заключення. Аналіз результатів анкетування підтвердив доцільність застосування анкет UDI-6 та IIQ-7 в епідеміологічних дослідженнях нетримання сечі у жінок. Результати проведеної роботи можуть бути кваліфіковані як часткова валідація анкет UDI-6 та IIQ-7 щодо оцінювання їхньої надійності.

Ключові слова: нетримання сечі у жінок, стресове нетримання сечі у жінок, симптоми ураження нижніх сечових шляхів у жінок, якість життя, фактори ризику, анкетування.

Analysis of usage of the questionnaire method in the study of epidemiology of stress urinary incontinence among women: influence on quality of life

D.M. Fedorova

The objective: to investigate the epidemiology of the stress urinary incontinence (SUI), and common lower urinary tract symptoms and the related quality of life among women of different age groups of the selected population by the questionnaire method.

Materials and methods. Questionnaires of 49 women of all ages, who were not treated for urologic complaints at the time of the survey, were analyzed. The anamnestic part of the Petros questionnaire and short forms Urogenital Distress Inventory (UDI-6) and Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7) were selected for survey. The age distribution is based on qualitative age ranges recommended by WHO.

Results. In all, 63% of women surveyed had complaints related with urinary disorders; the most common lower urinary tract symptom was SUI, which worried 41% of all women. The prevalence of SUI among women of different age groups varied: in young and mature women – 35%, significantly increased in middle-aged women and decreased in elderly women. All middle-aged and elderly women had lower urinary tract symptoms. Among the recognized risk factor for SUI was statistically significant cough ($p<0.05$) with an average association between risk factor and disease. About 61% of patients with urinary incontinence indicated that their symptoms affected quality of life.

Conclusions. The analysis of the results of the questionnaire confirmed the feasibility of using UDI-6 and IIQ-7 in epidemiological studies of UI among women. The results of the work performed may be qualified as partial validation of the UDI-6 and IIQ-7 questionnaires in terms of assessing their reliability.

Keywords: urinary incontinence among women, stress urinary incontinence among women, lower urinary tract symptoms among women, quality of life, risk factors, questionnaires.

Анализ использования метода анкетирования в исследовании эпидемиологии стрессового недержания мочи у женщин: влияние на качество жизни

Д.М. Федорова

Цель исследования: определение методом анкетирования уровня эпидемиологии стрессового недержания мочи (СНМ) и в целом состояния нижних мочевых путей и связанного с ним качества жизни женщин разных возрастных групп выбранной популяции.

Материалы и методы. Проанализированы анкеты 49 женщин разного возраста, которые на момент опроса не проходили лечения по поводу урогинекологических жалоб. Для анкетирования были выбраны анамнестическая часть опросника Петрос, короткие формы анкет по учету мочеполювых нарушений Urogenital Distress Inventory (UDI-6) и по влиянию недержания на качество жизни Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7). За основу распределения по возрасту принято диагностические возрастные периоды, рекомендованные ВОЗ.

Результаты. Всего жалобы на нарушения мочеиспускания имели 63% женщин опрошенной популяции; наиболее распространенным симптомом поражения нижних мочевых путей было СНМ, что беспокоило 41% всех женщин. Распространенность СНМ среди женщин разных возрастных групп колебалась: у женщин молодого и зрелого возраста – 35%, значительно увеличивалась у женщин среднего возраста и снижалась у пожилых женщин. У всех женщин среднего и пожилого возраста диагностированы симптомы поражения нижних мочевых путей. Среди признанных факторов риска возникновения СНМ статистически значимым был кашель ($p<0,05$) со средней силой связи между фактором риска и заболеванием. Около 61% пациенток с недержанием мочи указывали на то, что их симптомы влияли на качество жизни.

Заключение. Анализ результатов анкетирования подтвердил целесообразность применения анкет UDI-6 и IIQ-7 в эпидемиологических исследованиях недержания мочи у женщин. Результаты проведенной работы могут быть квалифицированы как частичная валідація анкет UDI-6 и IIQ-7 в плане оценки их надежности.

Ключевые слова: недержание мочи у женщин, стрессовое недержание мочи у женщин, симптомы поражения нижних мочевых путей у женщин, качество жизни, факторы риска, анкетирование.

Нетримання сечі (НС) у жінок – надзвичайно поширена скарга у кожній країні світу. Оцінка поширеності НС у жінок варіює у широких межах і залежить від визначення нетримання і досліджуваної популяції [1]. Серед всіх типів НС стресове нетримання сечі (СНС) як скарга на мимовільну втрату сечі під час напруження, зусилля, сміху та кашлю – найпоширеніший підтип [2]. Відзначено, що СНС може справляти істотний негативний вплив на якість життя не тільки тих, хто має недугу, але й потенційно на тих друзів та членів сім'ї, чиє життя та діяльність також можуть бути обмеженими [3]. А вивчення епідеміології СНС має значення для прийняття медичних рішень, планування та належного розподілення ресурсів охорони здоров'я.

Епідеміологію неінфекційних захворювань вивчають на підставі аналізу матеріалів форм статистичної звітності. Під час інтерпретації даних щодо захворюваності, одержаних на підставі існуючої системи обліку та звітності, слід урахувати, що ці матеріали не відображають «істинної захворюваності» і значною мірою залежать від доступності медичної допомоги та повноти виявлення і реєстрації випадків хвороби. А також на частоту звернень пацієнтів із приводу захворювань до амбулаторно-поліклінічних закладів суттєво впливає суб'єктивне ставлення хворого до свого стану здоров'я [4].

Іншим доступним способом вивчення епідеміології неінфекційних захворювань є метод анкетування. Анкети повинні бути достовірними, надійними, затвердженими щодо мови, яку у них використовують, і якщо вони використовуються для оцінювання результатів, то повинні бути чутливими до змін [1]. Засобами проведення анкетування є опитування за допомогою поштового листування, телефонні опитування і особисті інтерв'ю, а останнім часом використовується Інтернет. Переваги on-line-методу анкетування у сучасному електронному світі досліджуються, але є дані про збільшення рівня відповідей, мінімізацію при цьому втомі респондентів та соціальної упередженості, а також раціоналізацію роботи дослідника.

Короткі форми анкет з обліку сечостатевої порушення Urogenital Distress Inventory (UDI-6) та щодо впливу нетримання на якість життя Incontinence Impact Questionnaire (IQ-7) продемонстрували перспективу в оцінюванні якості життя, пов'язаної зі здоров'ям та симптомами, а також у розрізненні типів встановленого НС у клінічних умовах [5]. Їхню валідацію проводили і продовжують проводити дослідники у різних країнах [6, 7, 8, 9].

Проведення епідеміологічних досліджень СНС та інших симптомів захворювань нижніх сечових шляхів і їхнього впливу на якість життя жінок методом анкетування є поширеною практикою по всьому світу. Але на теренах України проведення таких досліджень on-line-методом у відкритих джерелах знайдено не було, що й зумовило актуальність дослідження, результати якого обговорюються у статті.

Мета дослідження: визначення методом анкетування рівня епідеміології СНС і в цілому стану нижніх сечових шляхів та пов'язаної з ним якості життя у жінок різних вікових груп вибраної популяції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено анкетування жінок різного віку, що не проходили на момент опитування лікування з приводу урогінекологічних захворювань. Жінки були вибрані з бази даних лікаря, до якого вони зверталися протягом життя. Опитування проводили шляхом інтернет-листування у період січня-лютого 2019 року.

Для анкетування були вибрані анамнестична частина опитувальника Петрос UDI-6 та IQ-7 як такі, що є міжнародно визнаними та відповідають напрямку досліджень. Анкети заповнили 52 жінки, з них 49 анкет були заповнені коректно.

Проведення дослідження базується на обмеженій чисельності респондентів, що поставились зацікавлено до заповнення анкет online-методом. Анамнестичну частину опитувальника Петрос використовували для опису факторів ризику виникнення СНС.

UDI-6 та IQ-7 – це скорочені версії оригінальних UDI та IQ відповідно [10]. IQ-7 та UDI-6 сильно корелюють з оригінальними довгими версіями – альфа Кронбаха відповідно 0,97 та 0,93; і та й інша анкети виявили значну конвергентну обґрунтованість порівняно з прокладковим тестом та кількістю епізодів НС [5].

UDI-6 є інструментом вибору для визначення наявності та сприйняття вираженості симптомів захворювань нижніх сечових шляхів, включаючи НС [11]. Анкета складається з шести пунктів, які відповідають загальним симптомам уражень нижніх сечових шляхів. В анкеті пропонується оцінити наявність симптомів та ступінь їхньої вираженості за шкалою від 0 (не турбує) до 3 (сильно турбує). Питання № 2 з UDI-6 продемонструвало 83,3% чутливості та 50,0% специфічності для передбачення ургентного нетримання сечі (УНС); питання № 3 мало 84,8% чутливості та 63,4% специфічності прогнозування СНС [12]. Ці висновки дозволяють припустити, що IQ-7 та UDI-6 можуть бути корисними як частина загального оцінювання НС. UDI-6 чутлива до змін і може оцінити ефективність стратегій лікування та ведення.

IQ-7 є інструментом вибору для вимірювання специфічного впливу НС на якість життя [11]. Анкета складається з семи пунктів, які відповідають діяльності у чотирьох сферах життя: фізичні навантаження, подорожі, емоційне здоров'я та соціальна діяльність. В анкеті пропонується оцінити вплив НС на кожен вид діяльності за шкалою від 0 (взагалі ні) до 3 (значно). Докази підтверджують достовірність, надійність та чутливість IQ-7.

Анкетування за IQ-7 і UDI-6 часто проводять одночасно.

За основу розподілення за віком прийнято якісні вікові періоди, рекомендовані ВООЗ: молодий вік – 18–29 років, зрілий вік – 30–44 роки, середній вік – 45–59 років, літній вік – 60–74 роки, старечий вік – 75–89 років та довгожителі – >90 років.

Статистичне оброблення даних проводили за допомогою пакета прикладних програм «STATISTICA 10.0» та EXCEL з використанням методів біометричного аналізу, розрахунку показників варіаційного ряду, зокрема критеріїв Стьюдента (t) та Пірсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед респондентів, що погодились брати участь в опитуванні, після перегляду анкет відповіло на запитання менше ніж 52%. Середній вік жінок становив 38,5±9,8 року – від 25 до 64 років. В анкетуванні взяли участь 40 жінок молодого і зрілого віку, 5 жінок літнього і 4 – старечого віку.

Результати розподілились так: 20 (41%) жінок мали симптоми СНС, 12 (24%) жінок мали симптоми УНС, серед усіх них скарги на змішане нетримання сечі (ЗНС) – поєднання СНС та УНС – мали 6 (12%) жінок. Отже, 26 (53%) жінок зазначили певний ступінь нетримання сечі. Часте сечовипускання відзначили 17 (35%) жінок. Усього скарги на порушення сечовипускання мала 31 жінка, що становило 63%. Дев'ятнадцять (39%) жінок скаргилися на біль у малому тазі. У жінок молодого і зрілого віку симптоми СНС спостерігалися у 14 (35%), симптоми УНС – у 5 (12,5%) жінок. У всіх жінок середнього і літнього віку фіксували симптоми ураження нижніх сечових шляхів, причому у середньому віці превалювали симптоми СНС (5:3), а у літньому – УНС (4:1). Симптоми СНС спостерігалися у 6 (67%) жінок вікової групи 45+ (табл. 1). Усі жінки зі скаргами отримали консультацію лікаря.

Таблиця 1

Розподіл симптомів ураження нижніх сечових шляхів у жінок за їхнім віком

Показник	Молодий+зрілий вік, n=40	Середній вік, n=5	Літній вік, n=4	Усі жінки, n=49
Симптоми СНС	14 (35)	5 (100)	1 (25)	20 (41)
Симптоми УНС	5 (12,5)	3 (60)	4 (100)	12 (24)
Симптоми ЗНС	2 (5)	3 (60)	1 (25)	6 (12)
Скарги на поліурію	12 (30)	3 (60)	2 (50)	17 (35)
Скарги на будь-які порушення сечовипускання	22 (55)	5 (100)	4 (100)	31 (63)

Таблиця 2

Розподіл факторів ризику СНС у жінок за їхнім віком

Досліджувані фактори ризику	Жінки, що мали симптоми СНС				
	Молодий + зрілий вік, n	Середній вік, n	Літній вік, n	Усі вікові групи, n (%)	
Ті, що не народжували, n=6	1	0	0	1 (17)	
Народжували через природні пологові шляхи	1 і більше (n=40)	13	5	1	19 (48)
	1 (n=19)	5	4	0	9 (47)
	2 (n=14)	5	1	1	7 (50)
	3 (n=7)	3	0	0	3 (43)
Народжували виключно шляхом кесарева розтину, n=3				0	
Маса тіла дітей при народженні >4000,0 г, n=9	5	0	0	5 (55)	
Маса тіла дітей при народженні <4000,0 г, n=37	9	5	1	15 (40)	
Жінки, що мали надмірну масу тіла, – ІМТ >25, n=19	5	5	1	11 (58)	
Жінки з нормальною масою тіла, n=30	8	1	0	9 (30)	
Закрепи, n=15	4	2	1	7 (47)	
Відсутність закрепів, n=34	5	3	0	13 (38)	
Кашель, n=12	6	2	1	9 (75)	
Відсутність кашлю, n=37	8	3	0	11 (30)	
Гістеректомія, n=2	0	2	0	2 (100)	
Гістеректомії не проводили, n=47	15	3	1	18 (38)	

Примітки: n – кількість жінок з даним фактором ризику або без даного фактора ризику.

Результати анкет UDI-6 та ПІQ-7 у балах розміщено у порядку збільшення віку на мал. 1. Це наочно продемонструвало залежність симптомів уражень нижніх сечових шляхів від віку і їхній негативний вплив на якість життя пацієнток.

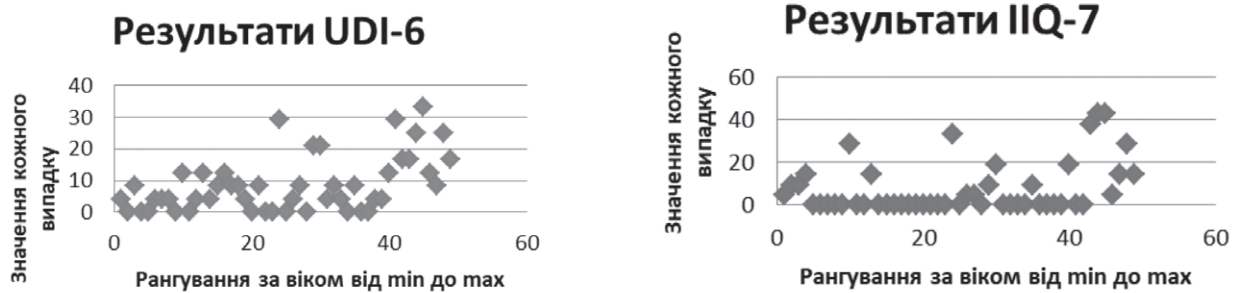
Оцінюючи результати анкетування за UDI-6 та ПІQ-7, жінок було розподілено на тих, у яких є ознаки нетримання сечі, і тих, у кого ознак нетримання сечі немає. Підраховано, що 26 (53%) жінок зазначили певний ступінь нетримання сечі. У межах загальної вибірки (n=49) середні бали UDI-6/ПІQ-7 становили відповідно 8,6/7,5. Для жінок, що утримували сечу (n=23), середні бали UDI-6/ПІQ-7 становили 2,4/1,2, а бали для підгрупи жінок, що мали різні ступені нетримання сечі (n=26), – 14,1/13,0 відповідно; p<0,001 (мал. 2). Це є ознакою надійності анкет.

Було з'ясовано, що 75% відсотків пацієнток у загальній вибірці дослідження набрали <12,5/9,5 бала в опитувальниках UDI-6/ПІQ-7 відповідно. Також підраховано, що 75% відсотків пацієнток, які відзначили у себе ознаки нетримання сечі, набрали в анкетах <20,8/19,0 бала відповідно. Найвищі бали у жінок, що утримували сечу, становили 12,5/14,3 відповідно; 10 (43%) жінок з усіх, що утримували сечу, набрали 0 балів. У даному опитуванні досліджували популяцію з переважно легким ступенем нетримання сечі, і 61% пацієнток із нетри-

манням сечі свідчили про те, що їхні симптоми впливали на якість життя.

Окремо було досліджено зв'язок підтверджених факторів ризику нетримання сечі і наявності симптомів СНС у жінок вибраної популяції. В опитуванні використовували такі фактори ризику, як пологи через природні шляхи, маса тіла дітей при народженні >4000 г, надмірна маса тіла жінки, закрепи, кашель та проведення гістеректомії (табл. 2).

Для визначення кількісних оцінок щодо впливу факторів ризику на СНС був використаний критерій χ^2 Пірсона. Застосовували on-line-калькулятор з аналізу чотирипільних таблиць з використанням непараметричних статистичних критеріїв, отримали критерії оцінювання значущості різниць наслідків залежно від впливу фактора ризику і критерії оцінювання сили зв'язку між фактором ризику та наслідком. Серед визначених факторів ризику виникнення СНС статистично значущими за критерієм χ^2 Пірсона для непараметричних статистичних критеріїв були кашель (p<0,05) із середньою силою зв'язку між фактором ризику та захворюванням. Менше значення мали пологи через природні пологові шляхи, надмірна маса тіла жінки та проведення гістеректомії (p>0,05) із середньою силою зв'язку між фактором ризику та захворю-



Мал. 1. Діаграми розподілу значень анкет UDI-6 та IIQ-7 за віком, бали

ванням. Слабку силу зв'язку із СНС мала маса тіла дитини >4000,0 г та незначну силу зв'язку з СНС мали закрепи.

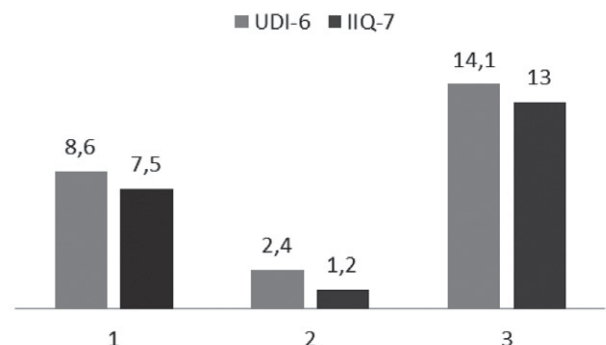
ВИСНОВКИ

1. Визначені рівні епідеміології стресового нетримання сечі (СНС) і в цілому стан нижніх сечових шляхів та пов'язана з ним якість життя у жінок різних вікових груп вибраної популяції.

2. Застосування анкети UDI-6 дозволило здійснити кількісне оцінювання розподілу симптомів уражень нижніх сечових шляхів. Так, усього скарги на порушення сечовипускання мали 63% жінок опитаної популяції; найбільш поширеним симптомом було СНС, що турбувало 41% всіх жінок. Поширеність СНС серед жінок різних вікових груп була такою: у жінок молодого і зрілого віку – 35%, значно збільшувалась у жінок середнього віку і знижувалась у жінок літнього віку. У всіх жінок середнього і літнього віку діагностували симптоми ураження нижніх сечових шляхів.

3. Серед визнаних факторів ризику СНС статистично значущим був кашель (p<0,05) з середньою силою зв'язку між фактором ризику та захворюванням. Менше значення мали пологи через природні пологові шляхи, надмірна маса тіла жінки та гістеректомія з середньою силою зв'язку між фактором ризику та захворюванням. Слабку силу зв'язку з СНС мала маса тіла дитини при народженні >4000,0 г та незначну силу зв'язку з СНС мали закрепи.

4. За допомогою вибраних анкет UDI-6 та IIQ-7 вдалося



Мал. 2. Діаграми середнього бала анкет UDI-6 та IIQ-7 у загальній вибірці (1); у групі жінок, що утримували сечу (2); у групі жінок, що мали будь-який ступінь нетримання сечі (3), бали

встановити, що 61% пацієнток із нетриманням сечі вважали, що їхні симптоми були такими, що впливали на якість життя.

5. Аналіз результатів анкетування підтвердив доцільність застосування анкет UDI-6 та IIQ-7 в епідеміологічних дослідженнях НС у жінок. Результати проведеної роботи можуть бути кваліфіковані як часткова валідація анкет UDI-6 та IIQ-7 щодо оцінювання їхньої надійності.

Сведения об авторе

Федорова Дарья Михайловна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 498-76-03. E-mail: d4987603@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. European Association of Urology (2018) Guidelines on urinary incontinence. (<https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence>).
2. Abrams P., et al. (2012) 5th International Consultation on Incontinence (https://www.ics.org/Publications/ICL_5/INCONTINENCE.pdf)
3. American Urological Association (2017) Surgical Treatment of Female Stress Urinary Incontinence (SUI): AUA/SUFU Guideline. ([https://www.auanet.org/guidelines/stress-urinary-incontinence-\(sui\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines/stress-urinary-incontinence-(sui)-guideline)).
4. Кравченко В.В. (2018) Сучасні тенденції поширеності хронічних неінфекційних захворювань серед дорослого населення міста Києва. Укр. мед. часопис; 1(1) (123). – І/ІІ. (<https://www.umj.com.ua/article/121974>).
5. Uebersax J.S., Wyman J.F., Shumaker S.A., McClish D.K., Fantl J.A., & the Continence Program for Women Research Group. (1995). Short forms to assess life quality and symptom distress for urinary incontinence in women: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. *Neurology and Uroynamics*; 14(2): 131-139.
6. Cam C., Sakalli M., Ay P., Cam M., Karateke A. (2007). Validation of the short forms of the Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7) and the Urogenital Distress Inventory (UDI-6) in a Turkish population. *International Urogynecology Journal*; 26(1): 129-133.
7. Altaweel W., Seyam R., Mokhtar A., Kumar P. & Hanash K., (2009). Arabic validation of the short form of Urogenital Distress Inventory (UDI-6) questionnaire. *Neurology and Uroynamics*; 28(4): 330-334.
8. Huang W-C., Yang S-H., Yang S-Y., Yang E. & Yang J-M. (2010). The correlations of incontinence-related quality of life measures with symptom severity and pathophysiology in women with primary stress urinary incontinence. *World Journal of Urology*; 28(5): 619-623. <https://doi.org/10.1007/s00345-009-0485-y>
9. Utomo E., Korfage I.J., Wildhagen M.F., Steensma A.B., Bangma C.H., Blok B.F. (2015). Validation of the Urogenital Distress Inventory (UDI-6) and Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7) in a Dutch population. *Neurology Urology*; 34(1):24-31. doi: 10.1002/nau.22496
10. Shumaker S.A., Wyman J.F., Uebersax J.S., McClish D. & Fantl J.A. (1994). Health-related quality of life measures for women with urinary incontinence: The Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. *Continence Program in Women (CPW). Quality of Life Research*; 3(5): 291-306.
11. Dowling-Castronovo A., Bradway C. (2016). Urinary Incontinence. In M. Boltz, E. Capezuti, T.T. Fulmer & D. Zwicker (Eds.), A. O'Meara (Managing Ed.). *Evidence-Based Geriatric Nursing Protocols for Best Practice* (5th ed.) (Chapter 21, pp. 343-362). New York: Springer Publishing Company.
12. Lemack G.E. & Zimmern P.E. (1999). Predictability of urodynamic findings based on the urogenital distress inventory-6 questionnaire. *Urology*, 54(3), 461-466.

Статья поступила в редакцию 14.04.2020

Клінічні аспекти у жінок із порушеннями менструальної функції у пубертатний період

О.А. Ковалишин

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

Репродуктивна система піддається впливу різних несприятливих факторів і шкідливих чинників на всіх етапах функціонування організму. На фоні зниження рівня репродуктивного жіночого здоров'я останніми роками 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.

Мета дослідження: вивчення клініко-анамнестичних даних, результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження, аналіз факторів ризику, клінічного перебігу, ефективності лікування і диспансерного спостереження для визначення клінічної характеристики жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період.

Матеріали та методи. За характером порушень основну групу жінок (n=210), які мали розлади менструальної функції у пубертатний період, було розподілено на три підгрупи: 1-а (n=70) – жінки з первинною олігоменореєю і своєчасним середньопопуляційним менархе; 2-а (n=70) – з пізнім віком менархе; 3-я (n=70) – з пубертатними кровотечами. До контрольної групи (n=70) увійшли жінки з правильним ритмом менструацій у пубертаті.

Результати. У ході клінічного проспективного дослідження проаналізовано соціальний статус жінок із порушеннями репродуктивної функції у пубертатний період, частоту і структуру наявних супутніх соматичних захворювань, тривалість менструального циклу, характер хвороб жіночих статевих органів; оцінено комплексне лікування виявлених порушень, що дозволило отримати сприятливий репродуктивний прогноз. Більшість обстежуваних жінок (53,3%) планували вагітність, яка настала у 75,9% жінок з тих, хто планував. **Заключення.** Проведення клініко-анамнестичного аналізу репродуктивної функції жінок з порушеннями менструальної функції у пубертатний період дозволить підвищити ефективність лікування виявлених порушень і дасть змогу розробити алгоритми ведення таких жінок під час планування вагітності та її перебігу.

Ключові слова: пубертатний період, менархе, олігоменорея, пубертатні кровотечі, недостатність лютеїнової фази, вагітність.

Clinical aspects of women with menstrual dysfunction in puberty

O.A. Kovalishin

The reproductive system is exposed to various adverse factors and harmful effects at all stages of the functioning of the body. Against the background of a decrease in the level of reproductive female health in recent years, there is a clear tendency towards an increase in the number of patients with pathology of the puberty period. The low level of somatic and reproductive health before pregnancy causes a high frequency of complicated births, which leads to a deterioration in the development of subsequent generations.

The objective: based on clinical and anamnestic data, laboratory and instrumental methods of research, analysis of risk factors, clinical presentation, treatment effectiveness and clinical observation, to give a clinical description of women who had menstrual dysfunction in the pubertal period.

Materials and methods. According to the nature of the violations, the main group of women (n=210) who had a pathology of menstrual function in the puberty period was divided into 3 subgroups (n=70): the first – women with primary oligomenorrhea and timely average population menarche, the second – with a late age menarche, the third – with puberty bleeding. The control group included women (n=70) with the correct rhythm of menstruation in puberty.

Results. During a clinical prospective study, the social status of women with impaired reproductive function in the puberty was analyzed, the frequency and structure of existing concomitant somatic diseases, the duration of the menstrual cycle, the nature of diseases of the female genital organs; an assessment of the complex treatment of the revealed violations was made, which allowed to obtain a favorable reproductive prognosis. Most of the women examined (53.3%) planned a pregnancy, which occurred in 75.9% of those planning.

Conclusion. A study of the clinical and anamnestic analysis of the reproductive function of women with menstrual irregularities in the puberty period will increase the effectiveness of the treatment of identified disorders and develop algorithms for the management of such women during planning and during pregnancy.

Keywords: puberty, menarche, oligomenorrhea, puberty bleeding, luteal phase insufficiency, pregnancy.

Клинические аспекты у женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатный период

О.А. Ковалишин

Репродуктивная система подвергается воздействию различных неблагоприятных факторов и вредных влияний на всех этапах функционирования организма. На фоне снижения уровня репродуктивного женского здоровья в последние годы прослеживается четкая тенденция к увеличению количества больных с патологией пубертатного периода. Низкий уровень соматического и репродуктивного здоровья до беременности обуславливает высокую частоту осложненных родов, что приводит к ухудшению развития последующих поколений.

Цель исследования: изучение клиничко-анамнестических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, анализ факторов риска, клинической картины, эффективности лечения и диспансерного наблюдения для определения клинической характеристики женщин, имевших нарушения менструальной функции в пубертатный период.

Материалы и методы. По характеру нарушений основную группу женщин (n=210), которые имели патологию менструальной функции в пубертатный период, разделили на три подгруппы: 1-я (n=70) – женщины с первичной олигоменореей и своевременным среднепопуляционным менархе; 2-я (n=70) – с поздним возрастом менархе; 3-я (n=70) – с пубертатными кровотечениями. В контрольную группу (n=70) вошли женщины с правильным ритмом менструаций в пубертате.

Результаты. Во время клинического проспективного исследования были проанализированы социальный статус женщин с нарушениями репродуктивной функции в пубертатный период, частота и структура имеющихся сопутствующих соматических заболеваний, длительность менструального цикла, характер заболеваний женских половых органов; оценено комплексное лечение выявленных на-

рушений, що дозволило получить благоприятный репродуктивный прогноз. Большинство обследуемых женщин (53,3%) планировали беременность, которая наступила у 75,9% из числа планирующих.

Заключение. Изучение клиничко-анамнестического анализа репродуктивной функции женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатный период позволит повысить эффективность лечения выявленных нарушений и разработать алгоритмы ведения таких женщин при планировании и во время беременности.

Ключевые слова: пубертатный период, менархе, олигоменорея, пубертатные кровотечения, недостаточность лютеиновой фазы, беременность.

Репродуктивна система жінки є найбільш динамічним біологічним об'єктом, який надзвичайно чутливо реагує на несприятливі зовнішні і внутрішні чинники появою нових адаптаційних реакцій, які набувають за певних умов властивостей патологічного процесу [1]. У той же час багато питань патогенезу порушень фертильності остаточно не вивчені та залишаються дискусійними. Формування репродуктивного здоров'я – процес тривалий і складний. Здоров'я жінки та її невід'ємний компонент – репродуктивне здоров'я – значною мірою визначаються умовами її розвитку в утробі матері, у період новонародженості, дитинства та у підлітковому віці [2].

Актуальність проблеми визначається багатьма складовими:

- демографічною кризою суспільства;
- низьким рівнем сформованості репродуктивних установок, репродуктивної поведінки;
- медичними чинниками;
- факторами довкілля та соціальними компонентами [3].

У структурі медичних чинників виділяють:

- високу частоту безплідності;
- невиношування вагітності;
- високий рівень хронічної патології у подружніх пар;
- збільшення випадків хронічних інфекцій, що передаються статевим шляхом;
- збереження високої частоти абортів, що на сьогодні залишається одним із основних методів регулювання народжуваності і планування сім'ї та чинником необоротної шкоди здоров'ю жінки;
- запальні хвороби жіночих статевих органів;
- зростання загальної захворюваності дівчат (зокрема, на хвороби сечостатевої системи та розладів менструацій);
- ускладнення пологів;
- перинатальну патологію;
- вторинну безплідність [3].

Серед чинників довкілля та соціальних компонентів провідну роль відіграють:

- падіння рівня життя,
- зростаючі стресові навантаження,
- погіршення якості харчування,
- шкідливі звички,
- зниження значення шлюбу,
- недостатнє і малоефективне використання контрацептивних засобів,
- ранній початок статевого життя і пов'язані з цим проблеми,
- зменшення ролі сім'ї у соціалізації підлітків і молоді [4].

Відповідно не тільки розроблення інформативних методів оцінювання стану репродуктивної системи, але й відновлення репродуктивної функції жінок мають велике значення і стають все більш актуальними у зв'язку з високим рівнем гінекологічної захворюваності з підліткового віку, у структурі якої преvalюють порушення менструального циклу [5]. Становлення регулярного менструального циклу відбувається протягом 6–24 міс після менархе. У пубертатний період триває активне пристосування усіх ланцюгів репродуктивної системи до циклічного функціонування і до 17 років встановлюється тісний взаємозв'язок між параметрами оваріального резерву і гормонального фону [6].

Мета дослідження: вивчення клініко-анамнестичних даних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, аналіз факторів ризику, клінічного перебігу, ефективності лікування і диспансерного спостереження для визначення клінічної характеристики жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічне проспективне дослідження було проведено у 280 жінок репродуктивного віку.

До основної групи увійшли 210 жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період. За характером порушень в основній групі виділено три підгрупи:

- 1-а – жінки з первинною олігоменореєю і своєчасним середньопопуляційним менархе (n=70);
- 2-а – з пізнім віком менархе (n=70);
- 3-я – з пубертатними кровотечениями (n=70).

До контрольної групи увійшли 70 жінок з правильним ритмом менструацій у пубертатний період.

Ретроспективний клініко-анамнестичний аналіз в основній групі обстежуваних жінок проведений для вивчення факторів ризику порушень менструальної функції у пубертатний період, наявності соматичних і гінекологічних захворювань, обсягу лікувальних заходів і їхньої ефективності. Проаналізовано дані амбулаторних карт та історій хвороб обстежуваних жінок. Ретроспективний аналіз даних контрольної групи проводили за допомогою анкетування.

Критеріями включення до основної групи стали жінки репродуктивного віку, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період:

- первинна аменорея – відсутність самостійних менструацій від періоду менархе протягом від 45 днів до 6 міс при своєчасному загальнопопуляційному віці менархе;
- пізній вік менархе – з 15 років;
- рясні менструації у пубертатний період у вигляді пубертатних кровотеч.

Критеріями виключення з основної групи слугували:

- надмірна маса тіла,
- гіперандрогенія (клінічно і гормонально підтверджена),
- використання гормонотерапії під час дослідження,
- соматична і ендокринна патологія,
- вроджені аномалії і хромосомні порушення,
- оперативне лікування кісти яєчника у підлітковому віці,
- доброякісні (лейоміома) і злоякісні новоутворення.

Дані про кожну жінку вносили до спеціально розробленої карти. Збір анамнезу проводили за загальноприйнятою схемою. У першій частині карти фіксували ретроспективні дані щодо спадкового анамнезу, стану здоров'я батьків, перебігу вагітності і пологів у матері, маси тіла при народженні, інфекційних хвороб, клініко-лабораторні дані, результати обстеження і лікування у пубертатний період. Особливу увагу приділяли періоду становлення менструальної функції, віку менархе, тривалості і регулярності менструального циклу, тривалості і кількості менструальних виділень, гінекологічним захворюванням.

Аналіз характеру порушень менструальної функції у пубертатний період, проведених методів діагностики, лікуван-

Соціальний статус жінок обстежуваних груп

Група	Студентки		Службовці		Непрацюючі		
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
Контрольна, n=70	47	67,1	22	31,4	1	1,4	
Основна, n=210	109	51,9 p<0,05	80	38,1	21	10,0 p<0,05	
Підгрупа	1-а, n=70	33	47,1 p ₁ <0,05	31	44,3	6	8,6
	2-а, n=70	34	48,6 p ₁ <0,05	27	38,6	9	12,8 p ₁ <0,05
	3-я, n=70	42	60,0	22	31,4	6	8,6

Примітки: p – ступінь достовірності відмінностей показників контрольної й основної груп;
p₁ – контрольної групи і підгруп основної групи.

Частота і структура соматичних захворювань у жінок обстежуваних груп

Група	Хвороби										Усього		
	сечовидільної системи		органів травлення		дихальної системи		системи кровообігу		ендокринної системи				
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
Контрольна, n=70	4	5,7	3	4,3	4	5,7	2	2,9	1	1,4	14	20,0	
Основна, n=210	23	11,0	15	7,1	29	13,8	19	9,0	12	5,7	98	46,6 p<0,001	
Підгрупа	1-а, n=70	9	12,9	6	8,6	9	12,9	9	12,9	4	5,7	37	53,0 p ₁ <0,001
	2-а, n=70	8	11,4	8	11,4	6	8,6	2	2,9	3	4,3	27	38,6 p ₁ <0,05
	3-я, n=70	6	8,6	1	1,4 p ₄ <0,05	14	20,0	8	11,4	5	7,1	34	48,5 p ₁ <0,01

Примітки: p – ступінь достовірності відмінностей показників контрольної та основної груп;
p₁ – контрольної групи і підгруп основної групи; p₄ – між підгрупами 2 і 3.

ня і диспансерного спостереження та їхньої ефективності у жінок основної групи виконували за виписками з історій хвороб та амбулаторних карт. У другу частину карти вносили дані щодо соціального статусу, анамнезу, репродуктивної функції, соматичних хвороб жінки і результати проспективно проведеного обстеження. Під час аналізу репродуктивної функції уточнювали кількість вагітностей та їхні результати.

Трансвагінальне ультразвукове дослідження виконували на 11–14-й день (пізня стадія фази проліферації ендометрія) та 20–22-й день (середня стадія фази секреції) менструального циклу, вимірювання проводили у режимі реального часу внутрішньопорожнинним датчиком з частотою 5–9 МГц. Визначали розміри матки, товщину ендометрія, об'єм яєчників, число і діаметр фолікулів.

Математичне і статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Office Excel 2007, «Statistica 6.0». Оцінювання статистичної значущості відмінностей проводили із застосуванням параметричного t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок (M±σ). Відмінності в усіх випадках оцінювали як статистично значущі при p<0,05. Силу кореляційного зв'язку між досліджуваними ознаками визначали за критерієм кореляції Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок основної групи дорівнював 22,42±0,21 року, контрольної – 22,34±0,31 року (від 19 до 32 років). У кожній з підгруп жінок основної групи студенток навчаль-

них закладів було менше порівняно з контрольною групою (p<0,05). Службовців у групах і підгрупах фіксували однаково часто. Кількість непрацюючих жінок в основній групі перебільшувала таку у контрольній групі; p<0,05 (табл. 1).

Частота соматичних захворювань у жінок основної групи вища, ніж у контрольній; p<0,001 (табл. 2). Хвороби ендокринної системи, представлені дифузним (ендемичним) зобом, що пов'язано з йододефіцитом, у жінок основної групи відзначали у 4 рази частіше порівняно з групою контролю. Хвороби органів травлення, представлені хронічним гастритом, у жінок основної групи виявляли в 1,6 рази частіше, ніж у контрольній, і статистично значуще у жінок з пізнім віком менархе порівняно з жінками з пубертатними кровотечами (p<0,05). У кожній п'ятій жінки 3-ї підгрупи виявлені хвороби органів дихання, представлені хронічним тонзилітом.

Середній показник індексу маси тіла (ІМТ) у жінок основної групи дорівнював 20,25±0,21 кг/м², контрольної групи – 21,05±0,41 кг/м² (p>0,05). У жінок з пізнім менархе ІМТ становив 19,97±0,32 кг/м² і був нижчий порівняно з контрольною групою (p<0,05). У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі і пубертатними кровотечами ІТМ дорівнював 20,44±0,36 кг/м² і 20,28±0,44 кг/м² відповідно та не мав достовірних відмінностей з групою контролю.

Тривалість менструального циклу у жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період, була довшою порівняно з контрольною групою, але відповідала тривалості нормального менструального циклу (табл. 3). У жінок з пубертатними кровотечами менструації тривали довше порівняно з жінками з первинною олігоменореєю в анам-

Таблиця 3

Характеристика менструального циклу у жінок обстежуваних груп

Група		Тривалість менструального циклу (днів)	Тривалість менструації (днів)	Рясність менструації
Контрольна, n=70		28,1±0,2	4,9±0,1	Помірна
Основна, n=210		29,2±0,3 p<0,05	5,2±0,1 p<0,05	-
Підгрупа	1-а, n=70	29,5±0,4 p ₁ <0,01	4,9±0,1	Помірна
	2-а, n=70	29,9±0,7 p ₁ <0,01	5,3±0,1 p ₁ , p ₂ <0,05	Помірна
	3-я, n=70	28,0±0,3 p ₃ <0,01, p ₄ <0,05	5,6±0,1 p ₁ , p ₃ <0,001	Помірна, у 10% – рясні

Примітки: p – ступінь достовірності відмінностей показників контрольної й основної груп;
p₁ – ступінь достовірності відмінностей показників контрольної групи і підгруп основної групи;
між підгрупами: p₂ – 1-ю і 2-ю, p₃ – 1-ю і 3-ю, p₄ – 2-ю і 3-ю.

Таблиця 4

Частота і структура захворювань жіночих статевих органів у жінок обстежуваних груп

Група	Ектопія шийки матки		Запальні хвороби жіночих статевих органів		Жіноча безплідність		Порушення менструальної функції		Незапальні ураження яєчника		Усього		
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
Контрольна, n=70	9	12,9	5	7,1	-	-	-	-	-	-	14	20,0	
Основна, n=210	58	27,6 p<0,05	11	5,2	24	11,4	41	19,5	19	9,0	153	72,9 p<0,001	
Підгрупа	1-а, n=70	21	30,0 p ₁ <0,05	4	5,7	10	14,3	15	21,4	9	12,9	59	84,3 p ₁ <0,001
	2-а, n=70	22	31,4 p ₁ <0,05	2	2,9	7	10,0	14	20,0	7	10,0	52	74,3 p ₁ <0,001
	3-я, n=70	15	21,4	5	7,1	7	10,0	12	17,1	3	4,3	42	60,0 p ₁ <0,001

Примітка: p – ступінь достовірності відмінностей показників контрольної та основної груп;
p₁ – контрольної групи і підгруп основної групи.

незі та контрольною групою (p<0,001). У 7 (10%) жінок з пубертатними кровотечами менструації були рясні, міжменструальних кровотеч не спостерігалось.

Доброякісну дисплазію грудної залози було діагностовано у 13 (6,2%) жінок основної групи, у групі жінок з пубертатними кровотечами – у 3,6 разу рідше, ніж з первинною олігоменореєю в анамнезі, – 2 (2,9%) жінки проти 7 (10,0%) відповідно і у 2 рази – ніж з пізнім віком менархе – 4 (5,7%) жінки.

Хвороби жіночих статевих органів у жінок з порушеннями менструальної функції у пубертатний період виявляли частіше, ніж у контрольній групі (p<0,001). У структурі захворювань превалювала ектопія шийки матки (p<0,05), між підгрупами статистично значущих відмінностей не виявлено (табл. 4).

Показники наявності запальних хвороб жіночих тазових органів у жінок обстежуваних груп і між підгрупами не мали достовірних відмінностей.

У 41 (19,5%) жінки, що мали порушення менструальної функції у пубертатний період, менструальний цикл не нормалізувався, у тому числі:

- з первинною олігоменореєю – у 15 (21,4%),
- з пізнім віком менархе – у 14 (20,0%),
- з пубертатними кровотечами – у 12 (17,1%).

У жінок 1-ї і 2-ї підгруп періодично відзначали олігоменорею, у жінок з 3-ї підгрупи фіксували рясні менструації.

Жіночу безплідність діагностовано у 24 (11,4%) жінок основної групи, між підгрупами відмінності не достовірні. Відсутність овуляції виявлено у 10 жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі, у 7 – з пізнім менархе і у 7 – з пубертатними кровотечами. Склерополікістоз яєчників (СПКЯ) сформувався у 15 (7,1%) жінок. Лікування проводили комплексно з урахуванням соматичних захворювань. У 7 пацієнток з СПКЯ, які спостерігались у зв'язку з безплідністю, виконували індукцію овуляції. У 6 настала вагітність, в 1 випадку овуляція була неефективною, через що цій пацієнтці проведено каутеризацію яєчників, і в природному менструальному циклі вона завагітніла.

Слід зауважити, що у 14 (6,7%) жінок основної групи виявлено недостатність лютеїнової фази (НЛФ): у 1-ї підгрупі – 10 (14,3%) випадків, у 2-ї і 3-ї підгрупах – по 2 (2,9%) випадки. Можливо, це було причиною первинної безплідності у зв'язку з недостатньо підготовленим до імплантації бластоцисти ендометрієм [6]. Лікування гестагенами у другу фазу менструального циклу отримували жінки 1-ї (n=8) та 3-ї (n=2) підгруп.

При гіпоестрогенному стані жінкам 1-ї і 2-ї підгруп було рекомендовано циклічну гормональну терапію препаратами, які містять 17β-естрадіол та дигидрогестерон (по 2 випадки).

У 5 (7,1%) жінок із пубертатними кровотечами, які мали рясні менструації в репродуктивному віці, виявлено персистенцію фолікула. Жінки отримували медикаментозне лікування гемостатичними препаратами. У двох випадках було проведено гістероскопію і роздільне вишкрібання слизової оболонки тіла і шийки матки. Результат гістологічного дослідження отриманого матеріалу – поліпоїдна гіперплазія ендометрія. Рекомендовані естроген-гестагени у складі низькодозованих КОК протягом 6 міс, контрольне ехографічне дослідження і динамічне спостереження.

Незапальні ураження яєчника представлені кістами яєчника, які було діагностовано у 19 (9,0%) жінок основної групи, у контрольній групі – не виявлено. У жінок з первинною олігоменореєю в анамнезі кісту яєчника діагностували у 3 рази частіше порівняно з жінками з пубертатними кровотечами.

Гормональне лікування з використанням естроген-гестагенів у складі низькодозованих КОК проведено у 10 (52,6%) жінок із кістою яєчника. Рекомендовано динамічне спостереження і УЗД-контроль. Лапароскопічну цистектомію проведено у 9 (47,3%) жінок. Показання: розрив кісти яєчника з вираженим больовим синдромом і внутрішньочеревною кровотечею. Гістологічне дослідження отриманого матеріалу – геморагічна кіста жовтого тіла. Для регуляції менструального циклу і профілактики рецидиву кісти яєчника пацієнткам рекомендовані низькодозовані монофазні КОК до вагітності, що планувалась.

З 210 жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період, 112 (53,3%) планували вагітність, у тому числі:

- з первинною олігоменореєю в анамнезі – 46 (65,7%),
- з пізнім віком менархе – 34 (48,6%),
- з пубертатними кровотечами – 32 (45,7%).

До планування вагітності 58 (51,8%) жінок вживали низькодозовані монофазні КОК з метою контрацепції, у 1, 2-й та 3-й підгрупах – 18 (39,1%), 21 (61,7%) і 19 (59,4%) жінок відповідно.

За період спостереження вагітність настала у 85 (75,9%) жінок із загальної кількості тих, хто планував вагітність, у тому числі: у 31 (67,4%), 29 (85,3%) та у 25 (78,1%) жінок за підгрупами відповідно. У 6 (7,1%) жінок стався мимовільний аборт у ранньому гестаційному терміні. У 27 (24,1%) жінок протягом спостереження вагітність не настала, у 17 (15,2%) відзначали відсутність овуляції, у 10 (8,9%) – недостатність лютеїнової фази.

ВИСНОВКИ

1. У жінок, які мали порушення менструальної функції у пубертатний період, фіксують особливості анамнезу і клініки репродуктивної функції, що формуються під час становлення репродуктивної системи і зазнають найбільшого впливу різних факторів, починаючи з віку менархе.

2. Соматичні захворювання спостерігалися у 2,3 разу частіше в основній групі порівняно з контрольною. У структурі хвороб жіночих статевих органів в основній групі переважували ектопія шийки матки (найбільше у підгрупі жінок з пізнім віком менархе – 31,4%); у жінок з олігоменореєю в анамнезі найбільше реєстрували порушення менструальної функції (21,4%), жіночу безплідність (14,3%) і незапальні ураження яєчників (12,9%); а у жінок з пубертатними кровотечами зафіксовано найвищий відсоток запальних хвороб жіночих статевих органів – 7,1%.

3. У 19,5% жінок, що мали порушення менструальної функції у пубертатний період, менструальний цикл не нормалізувався, у тому числі: з первинною олігоменореєю – у 21,4%, з пізнім віком менархе – у 20,0% і з пубертатними кровотечами – у 17,1%. До того ж періодично жінки з 3-ї підгрупи мали рясні менструації.

4. За період спостереження вагітність настала у 75,9% жінок з числа тих, хто її планував.

5. Проведення клініко-анамнестичного аналізу репродуктивної функції жінок з порушеннями менструальної функції у пубертатний період має прогностичне значення, що надасть змогу підвищити ефективність лікування виявлених порушень за основним критерієм – нормалізація менструальної функції, а також розробити алгоритми ведення таких жінок під час планування вагітності та її перемігу.

Сведения об авторе

Ковалишин Ореся Анатольевна – Кафедра акушерства, гинекології і перинатології Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5. E-mail: pror-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Веропотвелян ПН. 2017. Репродуктивное здоровье женщины – одна из важнейших проблем государства. Медицинские аспекты здоровья женщины. 3:34-46.
2. Чайківська ЕФ. 2015. Стан репродуктивного здоров'я дівчат Львівської області. Репродуктивна ендокринологія. 2(22):16-21.
3. Слабкий ГО. 2016. Система громадського здоров'я: бачення всесвітньої організації охорони здоров'я. Журнал заступника головного лікаря. 5(16):51-61.
4. Пирогова ВІ, Цюлько ОР. 2014. Репродуктивне здоров'я підлітків: соціально-медичні аспекти. Медична газета Здоров'я України. 4(16):8-9.
5. Абабкова ГМ, Андрієць ОА, Іванов ІІ, Попова-Петросян ОВ, Косолапова НВ. 2011. Гинекологія дитячого і підліткового віку: підручник. – К.: ВСВ Медицина. – 424.
6. Макарчук ОМ, Дзьомбак ВБ. 2017. Порушення становлення менструальної функції та його вплив на репродуктивний потенціал жінки. Галицький лікарський вісник. 3:36-38.

Статья поступила в редакцию 08.05.2020

Комплексний підхід до терапії та профілактики рецидивів бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла та ожирінням

В.К. Кондратюк^{1,2}, К.А. Гаспарян², К.О. Кондратюк³, Н.П. Дзись⁴, Н.Д. Коблош²

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

²ДУ «Інститут, педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

⁴Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Метою дослідження було оцінити клінічну ефективність застосування комплексного підходу до терапії та профілактики рецидивів бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла та ожирінням. Обстежено 60 жінок репродуктивного віку (19–39 років) з надмірною масою тіла та ожирінням (ІМТ+30±4,2) та верифікованим діагнозом рецидивного бактеріального вагінозу (діагностична система Фемофлор–16).

Ефективність терапії бактеріального вагінозу у жінок з надмірною масою тіла та ожирінням становила 94,0% за рахунок швидкої елімінації патогенного збудника шляхом застосування однократного вживання 2 г препарату групи 5-нітроїмідазолів Секнідокс та макролідного 16-членного антибіотика з бактерицидним механізмом дії Дораміцин (World Medicine, Велика Британія). Комбінована пролонгована терапія мультиштамовим пробіотиком Бревелак та натуральним препаратом Рейтоїл сприяла збільшенню періоду ремісії бактеріального вагінозу до 6 міс у 91,0% пацієток даного контингенту.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, надмірна маса тіла, ожиріння, терапія, ремісія.

Integrated approach to therapy and prevention of recurrences bacterial vaginosis in women of reproductive age with overweight and obesity

V.K. Kondratiuk, K.A. Hasparian, K.O. Kondratiuk, N.P. Dzis, N.D. Koblosh

The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy of an integrated approach to therapy and prevention of relapse of bacterial vaginosis in women of reproductive age with overweight and obesity. We examined 60 women of reproductive age (19–39 years) with overweight and obesity (BMI+30±4.2) and a verified diagnosis of recurrent bacterial vaginosis (real-time PCR, diagnostic system Femoflor–16).

The effectiveness of treatment of bacterial vaginosis in overweight and obese women was 94.0% due to the rapid elimination of the pathogen by a single dose of 2 g of the drug group 5-nitroimidazoles Secnidox and macrolide 16-membered antibiotic with bactericidal mechanism Doramycin (World Medicine, United Kingdom). Combination prolonged therapy with the multi-strain probiotic Brevelac and the natural drug Reitoil increased the remission period of bacterial vaginosis to 6 months in 91.0% of this group of patients.

Keywords: bacterial vaginosis, overweight, obesity, therapy, remission.

Комплексный подход к терапии и профилактике рецидивов бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением

В.К. Кондратюк, К.А. Гаспарян, Е.А. Кондратюк, Н.П. Дзись, Н.Д. Коблош

Целью исследования была оценка клинической эффективности применения комплексного подхода к терапии и профилактике рецидивов бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением. Обследовано 60 женщин репродуктивного возраста (19–39 лет) с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ+30±4,2) и верифицированным диагнозом рецидивирующего бактериального вагиноза (диагностическая система Фемофлор–16).

Эффективность терапии бактериального вагиноза у женщин с избыточной массой тела и ожирением составила 94,0% за счет быстрой элиминации патогенного возбудителя путем применения однократного приема 2 г препарата группы 5-нитроимидазолов Секнидокс и макролидного 16-членного антибиотика с бактерицидным механизмом действия Дорамидин (World Medicine, Великобритания). Комбинированная пролонгированная терапия мультиштамовым пробиотиком Бревелак и натуральным препаратом Рейтоил способствовала увеличению периода ремиссии бактериального вагиноза до 6 мес в 91,0% пациенток данного контингента.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, избыточная масса тела, ожирение, терапия, ремиссия.

Протягом останніх років невідомо зростає не тільки науковий, а й практичний інтерес до мікробної екології людини, зокрема ролі «власної» симбіотичної мікрофлори у формуванні здоров'я та у виникненні різноманітних патологічних станів [1–3].

Мікробіом людини – це спільнота мікроорганізмів, котра живе всередині або на зовнішній поверхні людського тіла та формує мікрофлору/мікробіоту. Мікроорганізми, котрі входять до складу нормальної мікрофлори, знаходяться у різноманітних взаємовідносинах (нейтральних, конкурентних, коменсальних, синергічних, паразитарних та ін.) [4, 5].

В основі порушень мікробіоценозу лежить дисбаланс рівноваги між колонізуючою умовно-патогенною мікрофлорою

та захисними факторами організму людини. Але порушення мікробної екології супроводжується змінами кількісної рівноваги між окремими видами бактерій. Відбуваються і більш глибокі процеси, за яких змінюються співвідношення між різними представниками мікробіоти (бактеріями, грибами, вірусами, найпростішими) та їхні біологічні характеристики і механізми взаємодії з організмом [6, 7].

Доведено, що серед усіх біотопів мікробіому людини (назофірингального, гастроінтестинального, урогенітального та шкіри) за якістю та кількістю розташування симбіотної мікрофлори ключову роль відіграє мікробіом товстої кишки. У нормі кишкова мікробіота дорослої

людини відрізняється індивідуальністю та стабільністю. Формування мікроекологічних порушень кишечника супроводжується різким зниженням рівня біфідо- та лактобактерій, відзначається суттєве збільшення числа умовно-патогенних мікроорганізмів, які стають домінуючими у мікрофлорі кишечника [8, 9].

Накопичено вагомий фактичний науковий матеріал, який свідчить про безсумнівний вплив кишечного мікробіому на метаболічні розлади (ожиріння, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу, неалкогольну жирову хворобу печінки та ін.), локальні та системні порушення імунної відповіді в інших біотопах організму [10–12].

Мікробіоценоз репродуктивного тракту у жінок є складною системою, до складу якої входять мікроорганізми практично всіх таксонів. Функціонування цієї системи визначається взаємодією між макроорганізмом та мікрофлорою репродуктивного тракту, що забезпечує перебіг фізіологічних та профілактику патологічних процесів. Пролідоковується тісний взаємозв'язок кишкового та вагінального мікробіоценозів [13, 14].

Стабільність нормальної мікрофлори піхви підтримується імунними механізмами слизової оболонки, на які впливає низка факторів, серед яких вагоме значення мають зокрема стан мікробіоти кишечника та метаболічні порушення (ожиріння, цукровий діабет тощо) [15, 16].

Відкриття того, що жирова тканина є потужним ендокринним органом, який секретує цілий спектр життєво важливих гормоноподібних речовин (цитокінів, хемокінів, лімфокінів), котрі беруть участь в регуляції багатьох фізіологічних функцій, докорінно змінило погляд на патогенез дисбіотичних порушень [17–20].

З позицій сучасної науки, як і ожиріння розглядають як наслідки системного, низько-градієнтного (low-grade) хронічного запального процесу, за якого відбувається дисрегуляція імунної системи, зокрема порушення цитокінової мережі [21, 22].

Бактеріальний вагіноз є найбільш поширеною причиною патологічних виділень з піхви у жінок протягом їхнього фертильного віку. Стан характеризується різким зменшенням концентрації лактофлори і збільшенням концентрації облігатно- і факультативно-анаеробних з переважанням облігатних анаеробів: *Gardnerella vaginalis* (наявний майже у 100% випадків); *Mobiluncus* (у 50–70% випадків); *Atopobium* (у 30-50% випадків); *Mycoplasma hominis* (у 60-75% випадків). Зникають штами H_2O_2 -продукувальних лактобацил, які в нормі становлять 96% від нормальної мікрофлори піхви [23, 24].

Результати, отримані у ході наукових досліджень, підтверджують, що за наявності ожиріння існує підвищений ризик розвитку інфекційних процесів. Так, у пацієток з ожирінням бактеріальний вагіноз діагностують у 3,5 рази частіше порівняно з жінками з нормальною масою тіла. Визначення ожиріння у якості незалежного фактора рецидивування вульвовагінальної інфекції базується на результатах вивчення механізмів загального та місцевого імунного захисту [24, 25].

Зміна чисельності того чи іншого виду мікроорганізмів у відповідному біотопі або поява невласливих даному місцю існування бактерій є сигналом для адаптивних або необоротних змін у відповідній ланці мікроекологічної системи. У 50–55% жінок, які страждають на бактеріальний вагіноз, виявляють дисбактеріоз кишечника, зокрема при цьому знижується концентрація лактобактерій. Це свідчить про єдиний механізм дисбіотичних процесів в організмі з домінуючим проявом у генітальній та травній системах [26].

Модифікація кишкової мікробіоти, а саме – використання пробіотиків, нині розглядаються як одна з перспективних методів профілактики і лікування багатьох захворювань. Найчастіше у практиці застосовуються пробіотики, які містять різні штами лактобацил та біфідобактерій [27–30].

Успішна терапія будь-якого захворювання, у тому числі і бактеріального вагінозу, залежить від правильності встановлення діагнозу та патогенетично обґрунтованого застосування певних лікарських засобів [31, 32].

Пошуки оптимальних шляхів лікування бактеріального вагінозу повинні бути спрямовані не тільки на підвищення ефективності, а й на профілактику рецидивування патологічного процесу. Слід відзначити недостатнє розроблення стратегій підвищення ефективності лікування та профілактики рецидивування бактеріального вагінозу, особливо за наявності екстрагенітальної патології, зокрема – надмірної маси тіла та ожиріння.

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності застосування комплексного підходу до терапії та профілактики рецидивів бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла та ожирінням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети було обстежено 60 жінок репродуктивного віку (19–39 років) з надмірною масою тіла та ожирінням (ІМТ+30±4,2) і верифікованим діагнозом рецидивного бактеріального вагінозу (ПЦР в реальному часі, діагностична система Фемофлор–16).

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили з використанням пакета програм «Statistica 6,0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Особливістю патогенезу бактеріального вагінозу є утворення мікробних асоціацій з наступним (90% випадків) формуванням біоплівки, значно потенціюючих несприйнятливості патогенних бактерій до протимікробних агентів. Це деякою мірою може слугувати поясненням високої частоти (10–50%) рецидивування бактеріального вагінозу [33–36].

Доведено, що при первинному застосуванні антибактеріального препарату число резистентних мікроорганізмів може бути спочатку незначним. Але при повторному застосуванні препаратів тієї самої групи завдяки обміну генетичною інформацією у межах біоплівки число резистентних бактерій збільшується. Це в результаті призводить до швидкого заселення біотопа їхніми резистентними формами, у зв'язку з чим збільшується кількість випадків неефективного лікування. Зокрема щодо представників полімікробної асоціації бактеріального вагінозу відомий розвиток резистентності до метронідазолу у *Mobiluncus spp.*, *A.vaginae*, *M.hominis*, *M.fermentans*, до метронідазолу та кліндаміцину – у *M.genitalium*, *Leptotrichia spp.* [37, 38].

З анамнезу обстежених пацієток було встановлено, що у них у якості терапії бактеріального вагінозу у 70,0% випадків неодноразово системно та місцево був застосований метронідазол, кліндаміцин – у 45,0% пацієток, інтравагінальні супозиторії комбінованого складу – у 81,2% жінок, антисептичні препарати місцево – у 51,2% обстежених. Пробіотичні препарати (системні та місцеві) вживали 75,0% пацієток, тривалість цього етапу терапії у середньому становила 14±7 днів.

Ураховуючи викладене вище, нами було обрано комплексний підхід до лікування рецидивного бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла та ожирінням. На першому етапі лікування було застосовано однократне вживання 2 г препарату Секнідокс (World Medicine, Велика Британія).

Секнідокс – останнє покоління препаратів групи 5-нітроїмідазолів з бактерицидною активністю азотного кільця. У процесі біохімічних реакцій у мікроорганізмі-мішені азотне кільце препарату перетворюється на цитотоксичні метаболіти, які, своєю чергою, пошкоджують ДНК бактерій та порушують в них процеси біосинтезу білка. Секнідокс впливає як на грампозитивні, так і на грамнегативні бактерії, що використовують азот у процесі своєї життєдіяльності. Така особливість внутрішньоклітинного обміну речовин притаманна саме анаеробним мікроорганізмам. Слід зазначити, що інтенсивність включення кисню до процесів обміну речовин у бактерії є різною. Так, зокрема штами *Gardnerella vaginalis*, у яких відсоток залучення кисню до біохімічних реакцій є низьким, чутливі до секнідазолу [39].

Завдяки великому періоду напіввиведення препарату (20–25 год) можливе його одноразове вживання для досягнення ефекту клінічного та мікробіологічного одужання при бактеріальному вагінозі. За рахунок цього всі негативні наслідки, які притаманні препаратам групи нітроїмідазолів (нудота, металевий присмак у роті, алергійні реакції), можна звести до мінімуму, що, у свою чергу, не потребує припинення лікування [40–42].

Важливою особливістю секнідазолу є істотно менший вплив на нормальну вагінальну флору при використанні режиму одноразового вживання препарату [42].

З метою охоплення широкого спектра збудників вагінальних інфекцій, а саме – за наявності в обстежених пацієнток *Mycoplasma hominis* (41,2% випадків) та *Ureaplasma urealyticum* (36,7% випадків), застосовували макролідний антибіотик спіраміцин (Дораміцин, World Medicine) у дозі 3 000 000 МО двічі на добу, тривалість лікування становила 10 днів.

Місцево застосовували комбінований протимікробний препарат, дія якого зумовлена метронідазолом (750 мг) та міконазолом нітратом (200 мг), які входять до його складу. Препарат вводили інтравагінально по 1 супозиторію на ніч, курс лікування становив 10 днів.

Для відновлення нормобіоценозу на другому етапі лікування усім жінкам був призначений комбінований симбіотик Бревелак (компанія World Medicine) по 1 капсулі 3 рази на добу, курс становив 3 міс.

Комбінований мультиштамовий пробіотик Бревелак – препарат, до складу якого входять лакто- та біфідобактерії: *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis ssp. lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, які розщеплюють вуглеводи з утворенням молочної кислоти. Створене ними кисле середовище сприяє розвитку біфідобактерій, які становлять 85–95% нормальної мікрофлори організму людини, формують природне кисле середовище піхви, запобігають закріпленню патогенних мікроорганізмів на поверхні слизової оболонки та

підвищують її захисні властивості. Комбінація пробіотичних культур і вітамінів (С, В₁, В₂, В₆), які входять до складу препарату, стимулює захисні механізми організму [43, 44].

Сучасні наукові дані свідчать про наявність причинно-наслідкових зв'язків між метаболічними розладами, зокрема ожирінням, дисбалансом імунної системи та порушеннями мікробіоценозу у різних біотопах. У зв'язку з цим доцільним є застосування мультитаргетних препаратів з позитивним впливом на метаболічні процеси організму, його імунну систему, запальні, енергетичні процеси, функціональний стан кишечника, судинного, у тому числі й мікроциркуляторного русла [43, 45].

На другому етапі терапії пацієнткам був призначений натуральний препарат Рейтоїл (World Medicine) – комбінація омега-3-поліненасичених жирних кислот (ейкозапентаєнової кислоти, докозагексаєнової кислоти та натурального вітаміну Е) по 1 капсулі тричі на добу. Курс вживання препарату становив 3 міс. Контроль за ефективністю лікування проводили через 3 тиж, а віддалені результати вивчали через 3 та 6 міс з моменту завершення першого етапу лікування.

Ефективність комплексного підходу до терапії рецидивного бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла та ожирінням становила 94,0% випадків.

Застосування комбінованої пролонгованої профілактичної терапії – мультиштамового пробіотика Бревелак та мультитаргетного натурального препарату Рейтоїл – у жінок з рецидивуючим бактеріальним вагінозом асоціювалось зі збільшенням безрецидивного періоду та дозволило досягнути тривалої ремісії у 91,0% пацієнток.

ВИСНОВКИ

Терапія дисбіотичних порушень, зокрема бактеріального вагінозу, у жінок з ожирінням й досі залишається складним питанням. Успіх лікування даного контингенту пацієнток безпосередньо залежить не тільки від своєчасно верифікованого діагнозу, а й від комплексного системного підходу до вибору лікарських засобів з урахуванням багатогранності його патогенетичних механізмів.

Ефективність терапії бактеріального вагінозу у жінок з надмірною масою тіла та ожирінням становила 94,0% за рахунок швидкої елімінації патогенного збудника шляхом застосування однократного вживання 2 г препарату групи 5-нітроїмідазолів Секнідокс та макролідного 16-членного антибіотика з бактерицидним механізмом дії Дораміцину (World Medicine)

Комбінована пролонгована терапія мультиштамовим пробіотиком Бревелак в комбінації з натуральним препаратом Рейтоїл сприяла збільшенню періоду ремісії бактеріального вагінозу до 6 міс у 91,0% пацієнток даного контингенту.

Сведения об авторах

Кондратюк Валентина Константиновна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: kondratiuk1968valentina@gmail.com

Гаспарян Карина Артуровна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Кондратюк Екатерина Алексеевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Т.Г. Шевченко, 13

Дзись Наталья Петровна – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

Коблош Наталья Дмитриевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Qin J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // Nature. – 2010. – Vol. 464, N 7285. – P. 59–65.
2. Lloyd-Price J, Mahurkar A, Rahnavard G. Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. Nature. 2017; 550(7674):61–6.
3. Stoma I.O., Yushchuk N.D. Human microbiome at the junction of Infectology and other branches of medicine: the current state of the problem and reassessment of views on the pathogenesis of diseases. //Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2019; 8 (3): 78–84.
4. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. Nat Med. 2016; 22(7):713–22.
5. Magnsdottir S, Thiele I. Modeling metabolism of the human gut microbiome. Curr. Opin. Biotech. 2018;51:90–6.
6. Янковський Д.С. Інтегральна роль симбіотическої мікрофлори в фізіології людини. – К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2011. – 169 с.
7. Aggarwala V, Liang G, Bushman FD. Viral communities of the human gut: metagenomic analysis of composition and dynamics. Mobile DNA. 2017; 8(October):12.
8. Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. Science. 2018; 359(6380):1156–61.
9. Rita T. BROOKHEART, Warren G. LEWIS, Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score Am J Obstet Gynecol. 2020 May 18.
10. Sujatha Srinivasan, Martin T. Morgan, Tina L. Metabolic Signatures of Bacterial Vaginosis mBio. 2015 Mar-Apr; 6(2).
11. Duranti S, Ferrario C, van Sinderen D, Ventura M, Turroni F. Obesity and microbiota: An example of an intricate relationship. Genes Nutr. 2017;12:18.
12. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюхин В.В. и др. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний //Сиб. мед. журн. – 2013. – № 2. – С. 5–9.
13. Ma B, Forney LJ, Ravel J. The vaginal microbiome: rethinking health and diseases. Ann Rev Microbiol. 2012; 66:371–389.
14. Andrew B. Onderdonk, Mary L. Delaney, Raina N. Fichorova The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis Clin Microbiol Rev. 2016 Apr; 29(2): 223–238.
15. Donders GG, Bosmans E, Dekeersmaecker A. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. Am. J. Obstet. Gynecol. 2000;182:872-878.
16. Greenblum S, Turnbaugh PJ, Borenstein E. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2012; 109:594–599.
17. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. Nat Rev Endocrinol (2014) 10:24–36.
18. Kusminski C.M., Bickel P.E., Scherer P.E. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. Nat. Rev. Drug Discov. 2016; 15:639–660.
19. Scherer P.E. Adipose tissue: From lipid storage compartment to endocrine organ. Diabetes. 2006; 55:1537–1545.
20. Sabrina Duranti, Chiara Ferrario, Douwe van Sinderen Obesity and microbiota: an example of an intricate relationship Genes Nutr. 2017; 12.
21. Mitchell C, Marrazzo J. Bacterial vaginosis and the cervicovaginal immune response. Am J Reprod Immunol. 2014; 71(6):555–563.
22. Mitchell C, Marrazzo J. Bacterial vaginosis and the cervicovaginal immune response. Am J Reprod Immunol. 2014; 71(6):555–563.
23. Fredricks DN, Fiedler TL, Marrazzo JM. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. N. Engl. J. Med. 2005; 353:1899–1911.
24. Beigi RH, Wiesenfeld HC, Hillier SL, Straw T, Krohn MA. Factors associated with absence of H2O2-producing Lactobacillus among women with bacterial vaginosis. J. Infect. Dis. 2005; 191:924–929.
25. Genc MR, Vardhana S, Delaney ML, Witkin SS, Onderdonk AB. TNFA-308G>A polymorphism influences the TNF-alpha response to altered vaginal flora. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007;134(2):188–191.
26. Gianluca Quaranta, Maurizio Sanguinetti, Luca Masucci Fecal Microbiota Transplantation: A Potential Tool for Treatment of Human Female Reproductive Tract Diseases Front Immunol. 2019; 10: 2653.
27. Burton JP, Cadieux PA, Reid G. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation. Appl. Environ. Microbiol. 2003; 69:97–101.
28. Кондратюк К.О., Боднар П.М., Янковський Д.С. Лікування порушень мікроекології кишечника у хворих цукровим діабетом 2 типу та неалкогольною жировою хворобою печінки // Гепатологія. – 2015. – № 1. – С. 42–51.
29. Russo R, Edu A, De Seta F. Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota. Arch Gynecol Obstet. 2018; 298(1):139–145.
30. Ziyue Wang, Yining He, Yingjie Zheng Probiotics for the Treatment of Bacterial Vaginosis: A Meta-Analysis Int J Environ Res Public Health. 2019 Oct; 16(20).
31. Muzny CA, Schwebke JR. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses. J Infect Dis. 2016; 214(Suppl 1):S1–S5.
32. Catriona S. Bradshaw, Jack D. Sobel Current Treatment of Bacterial Vaginosis—Limitations and Need for Innovation J Infect Dis. 2016 Aug 15; 214(Suppl 1): S14–S20.
33. Joana Castro, Daniela Machado, Nuno Cerca Unveiling the role of Gardnerella vaginalis in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbors ISME J. 2019 May; 13(5): 1306–1317.
34. Katherine Fethers, Jimmy Twin, Christopher K. Bacterial Vaginosis (BV) Candidate Bacteria: Associations with BV and Behavioural Practices in Sexually-Experienced and Inexperienced Women PLoS One. 2012;7(2).
35. Nagaraja P. Antibiotic resistance of Gardnerella vaginalis in recurrent bacterial vaginosis. Indian J Med Microbiol. 2008;26(2):155–157.
36. De Backer E, Verhelst R, Verstraelen H, et al. Antibiotic susceptibility of Atopobium vaginae. BMC Infect Dis. 2006; 6:51.
37. Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, Garland SM, Morris MB, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. J. Infect. Dis. 2006;193:1478–1486.
38. Austin MN, Meyn LA, Hillier SL. Susceptibility of vaginal bacteria to metronidazole and tinidazole. Anaerobe. 2006; 12(5–6):227–230.
39. Nyirjesy Paul, Schwebke Jane R. Secnidazole: next-generation antimicrobial agent for bacterial vaginosis treatment. Future Microbiology. 2018; 13(5):507–524.
40. Schwebke JR, Morgan FG Jr, Koltun W, Nyirjesy P. A phase-3, double-blind, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of single oral doses of secnidazole 2 g for the treatment of women with bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 2017 Dec; 217(6).
41. Fought BM, Reyes S.J Characterization and Treatment of Recurrent Bacterial Vaginosis. Womens Health (Larchmt). 2019 Sep; 28(9):1218-1226.
42. Gillis JC, Wiseman LR. Secnidazole. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of protozoal infections and bacterial vaginosis. Drugs. 1996 Apr;51(4):621-38.
43. Крючко Т.О., Пода О.А., Несіна І.М. Підхід до профілактики й лікування неалкогольної жирової хвороби печінки в дітей з ожирінням із позиції сучасних міжнародних рекомендацій //Здоров'я дитини. – 2019. – Т. 14, № 2.
44. Сіліна Н.К., Коваль Г.М, Сіліна Т.М., Бережної В.В. Мікробіологічні аспекти дисбіозу при безплідності і невиношуванні вагітності та їхня корекція //Здоров'я жінки. – 2017. – № 10 (126). – С. 50–52.
45. Голчук О.М. Застосування поліненасичених жирних кислот омега-3 у комплексній терапії гіперандрогенних станів // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2016. – № 1.

Статья поступила в редакцию 22.07.2020

Пізній репродуктивний вік та ожиріння як підґрунтя для акушерських та перинатальних ускладнень (Огляд літератури та результати власних досліджень)

І.А. Жабченко, О.Р. Сюдмак, О.М. Бондаренко, Т.М. Коваленко, І.С. Лищенко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

За останні роки у світовій науковій літературі все частіше можна зустріти повідомлення про вагітність і перші пологи у жінок віком понад 40 років і навіть 50 років. Сьогодні бажання і можливість вперше або знову народити дитину з'явилися у пацієнток, чий вік раніше не залишав їм шансу. Тенденція до збільшення числа пізніх вагітностей і пологів, що стала об'єктивною реальністю сучасного акушерства, значно змінила ставлення до цієї проблеми серед лікарів і в суспільстві в цілому. Загальноновизнаним є факт, що зі збільшенням біологічного віку зростає кількість захворювань репродуктивної системи. Це безпосередньо негативно впливає на можливість настання та виношування вагітності.

На підставі проведених ретроспективних досліджень перебігу вагітності та пологів у жінок старшого репродуктивного віку на базі ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» виявлено, що 60% вагітних пізнього репродуктивного віку мають екстрагенітальну патологію, яка ускладнює перебіг вагітності та пологів. У них переважали порушення жирового обміну, особливо у групі жінок 40–46 років (51,8%), порівняно з вагітними групи 35–39 років (27,4%). Також у вагітних 40–46 років переважали захворювання травного тракту (28%), сечовивідної системи (22%), що разом із порушенням жирового обміну, гіперліпідемією обтяжує перебіг гестації та призводить до підвищення частоти преєклампсії у таких вагітних.

Частота оперативного розродження у цього контингенту жінок є стабільно високою і становить у середньому 68,4%, що збігається з даними світової літератури.

На тлі зменшення загальної кількості пологів за останні 5 років та збільшення кількості вагітних, які народжують після 35 років, актуальною залишається необхідність оптимізувати антенатальний догляд за цією категорією вагітних, враховуючи соматичну патологію і високу частоту у них акушерських та перинатальних ускладнень.

Ключові слова: вагітність, пізній репродуктивний вік, акушерські ускладнення, екстрагенітальна патологія, ожиріння, екстракорпоральне запліднення.

Late reproductive age and obesity as a basis for obstetric and perinatal complications (Literature review and results of own research)

I. Zhabchenko, O. Sudmak, O. Bondarenko, T. Kovalenko, I. Lishchenko

In recent years, there is an increased number of reports on pregnancy and the first birth of women over 40 years and even 50 years in literature. Nowadays, the desire and opportunity to give birth to a child for the first time or again appeared in patients whose age has not leaved them a chance a decade ago. The tendency to increase the number of «late» pregnancies and births, which has become an objective reality of modern obstetrics, has significantly changed the attitude to this issue among doctors and in society as a whole. It is generally accepted that with increasing biological age, the number of diseases of the reproductive system increases that directly affects the possibility of pregnancy in a negative way.

Retrospective studies of pregnancy and childbirth in women of older reproductive age on the basis of SI «Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology named after Academician OM Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine» we found that 60% of pregnant women of late reproductive age had extragenital pathology that complicated the course of pregnancy and childbirth. The pathologies were mainly disorders of fat metabolism, especially in the group of women 40–46 years (51.8%) compared with the group of 35–39 (27.4%). Diseases of the gastrointestinal tract (28%), urinary system (22%) were also predominant in the group 40–46 years that together with disorders of fat metabolism and hyperlipidemia aggravated the course of pregnancy and increased the incidence of preeclampsia in older pregnant women.

The frequency of operative delivery in this group of women was consistently high and averaged at 68.4% that coincides with the data of world literature.

Following a decrease in the total number of births over the past 5 years and an increase in the number of pregnant women after 35 years with somatic pathology and high frequency of obstetric and perinatal complications, it is essential to optimize the antenatal care for this category of pregnant women.

Keywords: pregnancy, late reproductive age, obstetric complications, extragenital pathology, obesity, in vitro fertilization.

Поздний репродуктивный возраст и ожирение как основа для акушерских и перинатальных осложнений (Обзор литературы и результаты собственных исследований)

И.А. Жабченко, О.Р. Сюдмак, Е.Н. Бондаренко, Т.Н. Коваленко, И.С. Лищенко

За последние годы в мировой научной литературе все чаще можно встретить сообщения о беременности и первых родах у женщин старше 40 лет и даже 50 лет. Сегодня желание и возможность впервые или вновь родить ребенка появились у пациенток, чей возраст раньше не оставлял им шанса. Тенденция к увеличению числа поздних беременностей и родов стала объективной реальностью современного акушерства и значительно изменила отношение врачей и общества в целом к данной проблеме. Общеизвестным является факт, что с увеличением биологического возраста растет количество заболеваний репродуктивной системы. Это непосредственно негативно влияет на возможность наступления и вынашивания беременности.

На основании проведенных ретроспективных исследований течения беременности и родов у женщин старшего репродуктивного возраста на базе ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины» выявлено, что 60% беременных позднего репродуктивного возраста имеют экстрагенитальную патологию, которая осложняет течение беременности и родов. У них преобладали нарушения жирового обмена, особенно в группе женщин 40–46 лет (51,8%), по сравнению с беременными группы 35–39 лет (27,4%). Также у беременных 40–46 лет преобладали заболевания пищеварительного тракта (28%), мочевыводящей

системы (22%), що в поєднанні з порушенням жирового обміну, гиперлипидемією отягощає течення гестації і приводить до підвищенню частоти преєклампсії у таких вагітних.

Частота оперативного родорозрешення у цього контингенту жінок стабільно висока і становить в середньому 68,4%, що відповідає даним світової літератури.

На фоні зменшення загальної кількості народжень за останні 5 років і збільшення кількості вагітних, які народжують після 35 років, актуальною залишається необхідність оптимізувати антенатальний догляд за цією категорією вагітних, враховуючи соматичну патологію і високу частоту ускладнень акушерських і перинатальних ускладнень.

Ключові слова: вагітність, пізній репродуктивний вік, акушерські ускладнення, екстрагенітальна патологія, ожиріння, екстракорпоральне запліднення.

Актуальність проблеми репродуктивного здоров'я зумовлена, перш за все, неухильним зростанням захворюваності у жінок репродуктивного віку. Демографічна ситуація в Україні в останні роки вкрай негативна: смертність населення переважає над народжуваністю; населення України скорочується на 25 тис. осіб щомісяця [23].

За останні 5 років населення України зменшилось на 3 млн осіб (у 2014 році було 45,4 млн осіб, у 2018 році – 42,4 млн осіб). Кожна п'ята подружня пара не може самостійно зачати дитину – це становить 20%, що є дуже високим показником. На думку експертів ВООЗ, рівень безплідності в країні, що сягає 15%, вже є критичним, оскільки призводить до погіршення демографічних показників.

Серед населення України, де частка жінок фертильного віку становить 12,5 млн, приблизний показник безплідних пар близько 2 млн. За останні 5 років кількість пологів зменшилась на 40% як за рахунок тимчасової окупації частини території України, так і за рахунок міграції населення країни [7].

За останні роки у світовій науковій літературі і засобах масової інформації все частіше можна зустріти повідомлення про вагітність і перші пологи у жінок віком понад 40 і навіть 50 років.

Давно залишилися позаду той час, коли першовагітним, старшим за 30 років, ставили діагноз «перші пізні пологи», а факт вагітності жінки пізнього репродуктивного віку розглядався, скоріше, як помилка в питанні планування сім'ї. Сьогодні бажання і можливість вперше або знову народити дитину з'явилися у пацієнок, чий вік раніше не залишав їм шансу.

Безумовно, тенденція до збільшення числа вагітностей і пологів, що стала об'єктивною реальністю сучасного акушерства, значно змінила ставлення до цієї проблеми серед лікарів і в суспільстві у цілому. Водночас, зі збільшенням тривалості життя у сучасному суспільстві нагальною постала проблема якості життя жінок старшої вікової групи. Відомо, що фертильність жінок після 40 років нижча на 50%, ніж в осіб віком до 35 років. Якщо жінці пізнього репродуктивного віку все таки вдається завагітніти, то для неї ймовірно є більш несприятливий перебіг вагітності, ніж у молодших жінок [18].

Одночасно відчутно зменшується кількість молодих вагітних і загальна кількість пологів. Значно «старішають» перші вагітності та перші пологи. Усе це призводить до істотного зростання частоти акушерських, екстрагенітальних ускладнень, застосування абдомінального способу розродження та, зрештою, гінекологічної і соматичної захворюваності жінок [11].

Вагітні пізнього репродуктивного віку – ПРВ (35–49 років) належать до групи підвищеного ризику щодо акушерсько-гінекологічної патології. Серед них велика питома вага первісток, що страждали в анамнезі на гінекологічні захворювання, невиношування вагітності, первинну або вторинну безплідність [9].

Найбільш сприятливим для дітонародження є вік жінки з 18 до 35 років. Періодом «фізіологічної незрілості» вважається вік до 18 років, коли тільки формуються основи способу життя, стиль поведінки, що буде у подальшому визначати фізичне і психічне здоров'я. Іншим, не зовсім сприятливим періодом для народження дитини є вік понад 35 років, коли у більшості жінок відзначаються зниження репродуктивної функції, несприятливий перебіг вагітності. Перебіг вагітності і пологів залежить від багатьох факторів, серед яких важливе значення має вік пацієнтки.

Уже не перший рік дані світової літератури відображають тенденцію до збільшення кількості жінок, що реалізують дітородну функцію після 35 років [19].

Багатьма авторами пізній вік породіллі розглядається як самостійний фактор високої частоти ускладнень як для матері, так і для дитини [20].

У всьому світі зростає кількість жінок, чий вік на момент перших пологів становив 35 років і більше [16]. У країнах Європи вперше народжують раніше у Болгарії, Румунії, Естонії, Латвії, Польщі – у 25–27 років, пізніше – в Італії, Іспанії, Швейцарії, Греції – у 30–31 рік [26]. Суспільні оцінки явища пізнього материнства в Європі теж різні. Під час Європейського соціального дослідження 2012 року респондентів запитували: «З якого віку, на ваш погляд, жінка є надто старою для народження першої або другої дитини?». На думку респондентів, такий вік становить у середньому 41,6 року, варіюючись від 39,1 року в Угорщині до 43,8 року в Австрії. В Україні цей показник дорівнює 42 рокам. Фактична частка матерів, які народжують у віці від 40 років, в Україні становить 1,6% порівняно із 7,3% в Італії та майже 5% – в Іспанії, Греції, Ірландії. Відчутно менше, ніж в інших європейських країнах, в Україні народжують у віці 45–49 років – у середньому дві жінки на 10 тис., тоді як у Греції цей показник становить 15, в Ірландії – 13, в Італії – 11 [36].

Загальноновизнаним є факт, що у міру збільшення біологічного віку зростає число супутніх захворювань генітальної етіології, що безпосередньо негативно впливає на ймовірність настання вагітності і на можливість її виношування та розродження [27].

Вища частота соматичної патології негативно впливає на перебіг гестаційного процесу у цих жінок. Однак сьогодні пологи у віці понад 40 років стають об'єктивною реальністю сучасного акушерства [32]. Вік 42 роки визначено як критичний для зачаття, хоча відхилення в той чи інший бік можуть бути істотними [10, 43].

На думку деяких авторів, жінки віком 40–50 років становлять 30% від кількості жінок репродуктивного віку, багато з них здійснюють активну професійну діяльність і вирішують питання сімейно-шлюбних відносин. Хоча частота овуляції і статевих контактів до 45 років і більше знижується, однак у частини жінок може підвищуватися сексуальність [9]. Серед вагітних, які народили у віці понад 35 років, переважають жінки, які пізно взяли перший шлюб або вступили до повторного шлюбу, а також самотні особи, які вирішили створити неповну сім'ю [17].

Вагітність у пізній репродуктивний період рідко буває запланованою. Небажана вагітність у жінок віком понад 40 років є значним ризиком як для матері, так і для плода і часто буває психологічно і соціально неприйнятною [28]. Однак більшість жінок ПРВ (85,8%) вважають наявність дітей обов'язковою умовою для створення міцної сім'ї. При цьому більше половини з них (58,0%) хотіли б мати двох дітей, 22,8% – одну дитину і тільки 14,6% – трьох дітей і більше [42].

Необхідно відзначити, що сьогодні основними причинами звернень для відновлення фертильності у пременопаузі є: загибель дітей, пізній або повторний шлюб, безплідність або невиношування вагітності, оваріоектомія у молодому віці, соціально-економічні фактори. Використання методів допоміжної репродукції і популяризація їх сприяють збільшенню числа випадків екстракорпорального запліднення у ПРВ [31].

З іншого боку, висока частота хромосомно-аномальних яйцеклітин у жінок ПРВ може бути зумовлена поступовим накопиченням аномалій у яйцеклітинах при впливі різноманітних факторів зовнішнього середовища [4].

Так чи інакше, доведено, що ризик народження дитини з синдромом Дауна та іншими хромосомними аномаліями різко підвищується разом з віком матері (для 20-річних – 1 випадок на 1923 пологів, для 35-літніх – 1 на 365, а для 40-літніх – це вже 1 випадок на 109–100 пологів). Триразово збільшується ризик народження дитини з аутизмом, особливо у подружніх пар, які перебувають у пізньому репродуктивному періоді [40].

Вважають, що вагітність у ПРВ частіше є патологічною. При цьому індукована вагітність перебігає у I триместрі більш несприятливо порівняно зі спонтанною [17]. Протягом II і III триместрів індукована і спонтанна вагітності суттєво не відрізняються, а щодо ускладнень стосовно прееклампсії та анемії індукована вагітність перебігає більш сприятливо [12]. Проте з віком частота акушерських ускладнень підвищується незалежно від того, настала вагітність самостійно або за допомогою методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Після 40 років різко зростає ризик материнської смертності: у віці 40–49 років він у 4 рази вищий, ніж у 20–29 років. Показник перинатальної смертності подвоюється при збільшенні віку матері у 2 рази [6]. За даними вибіркових досліджень, здоров'я жінок ПРВ та у пременопаузі значно порушено попереднім періодом і сучасними умовами життя [1].

Вагітність і пологи у ПРВ перебігають на тлі екстрагенітальної патології, яку реєструють у 60% випадків, причому у 2/3 пацієнток ця патологія має хронічний характер [19, 20]. Даний контингент пацієнток належить до групи ризику щодо ішемічної хвороби серця, інфарктів, які можуть розвинутися під час вагітності та пологів, у післяпологовий період або через кілька років [17].

Перебіг вагітності у ПРВ зумовлює виникнення високого ризику щодо невиношування, гестаційного діабету, вроджених аномалій розвитку плода, плацентарної дисфункції, післяпологових кровотеч, прееклампсії, народження дітей з низькою масою тіла [24, 39].

Жінки ПРВ і у період пременопаузи при бажанні народити дитину повинні планувати вагітність завчасно, позаяк вони належать до групи пацієнток, у яких непланована вагітність може призвести до несприятливих наслідків: абортів, появи та прогресування супутньої патології, інвалідизації, погіршення якості життя та підвищення ризику репродуктивних втрат, материнської та перинатальної загибелі [28]. Необхідний ретельний моніторинг стану їхнього здоров'я протягом всієї вагітності [17].

При відкладеному дітонародженні після 35 років свій негативний відбиток на стан здоров'я жінки залишають:

- високий рівень стресових навантажень у сучасному світі (інтелектуальні та емоційні навантаження, економічна нестабільність, існування в умовах військового конфлікту);
- скорочення оваріального резерву;
- наявність хронічного ендометриу та зниження/відсутність його рецептивності; відсутність чіткої двофазності менструального циклу;
- наявність абортівного анамнезу, запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), ендометріозу, соматичної патології (ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет, гіпертензивні розлади тощо) [13, 33].

Окреме питання – стан оваріального резерву (ОР) у жінок старшого репродуктивного віку. ОР – функціональний запас яєчників, що визначає їхню здатність до генерації здорового фолікула з повноцінною яйцеклітиною (як і можливість адекватної відповіді на гормональну стимуляцію у циклах ДРТ).

Фізіологічні фактори впливу на ОР: примордіальний пул – ПП (кількість примордіальних фолікулів у яєчниках

дівчинки на момент становлення менструальної функції) – близько 300 тис.; швидкість зменшення кількості примордіальних фолікулів у яєчниках – витрачання на овуляцію та атрезію: подвоюється при скороченні ПП до 25 тис. фолікулів (вік 37,5 року є критичним віком для репродукції).

Отже, вік пацієнтки визначає її ОР. Так, реалізація максимального числа яйцеклітин біологічно запрограмована на третє десятиріччя життя жінки. У 20–30 років зачаття відбувається з мінімумом проблем, до 40 років – фертильними залишаються лише 50% жінок, а після 43 років – різко знижена або відсутня здатність до самостійного зачаття [13, 25, 33].

Негативний вплив на ОР спричиняють і різного роду інтоксикації (інтенсивне паління, вживання токсичних речовин, професійні чинники). Не можна не враховувати й ятрогенні чинники (операції, хіміо- та променева терапія), хронічні запальні захворювання малого таза (трубно-перитонеальний чинник безплідності, порушення кровообігу в яєчниках, автоімунні пошкодження тканин, порушення гормонорецепції у тканинах яєчників) [27, 29].

Вікові перетворення паралельно впливають як на гормонотропувальні, так і на опорні тканини яєчника, спричинюючи в архітектоніці цього органу певну структурну дезорганізацію. Проблема передчасного виснаження ОР, а також можливість відновлення запасу герміногенних клітин у постнатальний період є актуальною на сьогодні у зв'язку з тим, що багато жінок ПРВ стикаються з ситуацією неможливості зачаття [29].

Відповідно до думки низки дослідників, підрахунок кількості антральних фолікулів є найбільш точним методом оцінювання ОР. Сьогодні обговорюється роль біопсії яєчників як методу визначення ОР. Дослідники вважають, що зменшення або повної кількості зародкових елементів, зникнення частини гормонотропувальних структур яєчника супроводжується певною внутрішньоорганною компенсаторною реакцією збережених елементів [30].

Хірургічні втручання на органах малого таза також можуть негативно вплинути на їхній стан, у тому числі й на функціональний стан яєчників та їхній ОР (кістектомії, лікування при СПКЯ – знижують фертильність; операції на маткових трубах, апендектомія – за рахунок порушення кровообігу в органах малого таза та можливості розвитку слизових процесів).

Обговорюючи проблеми відкладеного дітонародження, не можна не приділити уваги й ролі ендометрія в реалізації репродуктивних планів жінок ПРВ. Слід нагадати, що рецептивність ендометрія (здатність сприйняття заплідненої яйцеклітини) є максимальною під час «вікна імплантації»: на 6–8-й день після овуляції. Але навіть за фізіологічних умов близько 40% бластоцист, що потрапили до матки, не знаходять необхідних умов та гинуть. Тут ключовою умовою зрілості ендометрія є чітка двофазність менструального циклу (здатність до регулярного оновлення слизової оболонки матки). Якщо розвивається недостатність лютеїнової фази (НЛФ), ендометрій, що виріс та адекватно розрісся у I фазу менструального циклу, не може піддатися секреторним змінам, необхідним для імплантації, при недостатності прогестерону [13, 33].

Механічні травми слизової оболонки матки (аборти, вишкрібання, діагностичні дії) запускають патогенез хронічного ендометриу (ХЕ) (рідко – асептичного, частіше – асоційованого з полімікробною інфекцією). У базальному та функціональному шарах ендометрія формуються інфільтрати (скупчення лейкоцитів та лімфоцитів) навколо залоз та судин. У стромі прогресують фіброзні зміни, у стінках спіральних артерій склеротичні клітини задіяних тканин втрачають прогестеронові рецептори (не реагують на прогестерон навіть за його достатньої кількості), порушуються тонкі міжклітинні контакти та механізм формування піноподій (специфічних органел-виростів на поверхні епітелію у формі «ніжок», що є необхідними для успішної імплантації бластоцисти). При цьому можуть формуватися синехії (синдром Ашермана). При

тривалому перебігу ХЕ пошкоджена слизова оболонка матки втрачає рецептивну здатність, стає тоншою, не відповідає на гормональні стимули, що призводить до безплідності або значного відсотку ранніх репродуктивних втрат [13, 21].

Іншими гормонозалежними станами матки як причинами інфертильності можуть бути гіперплазія ендометрія, поліпоз ендометрія, лейоміома матки, внутрішній ендометріоз. Усі ці гормонозалежні стани єднає те, що вони пов'язані з порушеною гормонорецепцією на рівні органів-мішеней.

Отже, зважаючи на велике розмаїття причин порушень фертильності у жінок ПРВ, у якості первинної профілактики порушень репродукції є попередження абортів як засобу збереження здатності до дітонародження.

Відомо, що наявність абортів в анамнезі збільшує вірогідність безплідності в 1,6 разу. Серед безплідних пар у 53,4% спостережень причиною була саме жіноча безплідність; 50% цих жінок мали абортів в анамнезі [14]. Отже, найефективніший засіб профілактики абортів та їхніх наслідків – широке інформування жіночого населення щодо шкідливості переривання вагітності та можливостей сучасних методів контрацепції (слід інформувати жінок, що, окрім КОК, інші методи не зупиняють витрачання ОР!). За неможливості уникнути абортів має проводитися адекватна постабортна реабілітація, метою якої є стабілізація гормонального шторму шляхом призначення правильно підбраної гормональної контрацепції. Не менш важливим засобом є мотивація жінок ПРВ до найкращого планування бажаної вагітності та проведення їм прегра-відарної підготовки за сучасними принципами [13, 33].

На сьогодні залишаються практично не вивченими механізми невиношування, передчасних пологів, прееклампсії, пов'язані з ендокринним статусом при пізній вагітності, а також вплив катехоламінів й інших моноамінів на перебіг вагітності у ПРВ [13, 37, 38].

Установлено, що нейроендокринна регуляція репродуктивної системи здійснюється гіпоталамо-гіпофізарною системою, нейроендокринні зв'язки – хімічними медіаторами: моноамінами, амінокислотами і нейропептидами. Амінокислоти і моноаміни (ацетилхолін, серотонін, катехоламіни) розцінюються як швидкодіючі нейротрансмітери. Нейропептиди (ГнРГ, ТРГ, кортикотропін-рилізинг-гормон – КРГ) діють повільно, але триваліше. Катехоламіни справляють гальмівний ефект на ГнРГ. ГнРГ продукується ембріоном і епітелієм маткових труб і регулює процеси запліднення, раннього розвитку та імплантації ембріона у період розвитку «вікна імплантації» в ендометрії, що містить рецептори до ГнРГ [35]. Рецептивність ендометрія контролюється стероїдами.

Імплантація бластоцисти включає 2 етапи: адгезію і децидуалізацію стромы ендометрія. Після адгезії починається стадія інвазії трофобласта (8-й день імплантації). За допомогою металопротеази трофобласт проникає між клітинами до стромы. Інсуліноподібний фактор росту (ІПФР) – найважливіший фактор росту трофобласта. Для успішної імплантації важливий баланс між Th1- і Th2-відповідями, при цьому надмірне продукування прозапальних цитокинів порушує інвазію трофобласта і затримує розвиток плаценти [5]. Діагностика ранньої плацентарної недостатності (РПН) у вагітних ПРВ з екстрагенітальною патологією є однією з кардинальних проблем практичної охорони здоров'я [2].

Стероїдогенез під час вагітності – це єдина гормональна система «мати–плацента–плід», яка працює на взаємодії органів матері і плода, включаючи в себе плаценту, кору надниркових залоз плода, печінку плода (джерело холестеролу у крові плода, містить 16-гідроксилази), кору надниркових залоз матері (продукує ДЕА, кортизол), печінку матері (джерело холестеролу, попередника прогестерону) [35]. Дослідження гормональних параметрів при вагітності у пізній репродуктивний період (ПРП) має важливе значення.

Велику увагу приділяють прогестерону (Pr) у контексті збереження вагітності і в процесі пологів. Антагоністом дії прогестерону є кортизол (K), який конкурує з прогестероном у регуляції гена КРГ. Кортизол блокує активність простагландиндегідрогенази (PGDH) у плаценті і хоріоні, посилюючи секрецію простагландинів. Вплив кортизолу на активність PGDH може бути усунуто застосуванням прогестерону завдяки конкурентній дії останнього з рецепторами глюкокортикоїдів. Однак деякі автори відзначають зниження рівня кортизолу при прееклампсії [22].

Відзначено, що пептидні гормони гіпофізу пролактин і плаценти плацентарний лактоген відіграють регуляторну роль у функціонуванні плацентарної системи, а стероїди плацентарної системи (ДЕАС, E₃, E₂, кортизол) за принципом зворотного зв'язку регулюють синтез пролактину і плацентарного лактогену [35].

Роль катехоламінів у формуванні прееклампсії не викликає сумнівів [15]. Деякі автори відзначили підвищений рівень адреналіну, норадреналіну, ангіотензину II при прееклампсії і встановили, що використання транскраніальної електростимуляції у комплексному лікуванні прееклампсії обмежує надмірний ріст адренкортикотропного гормону, підвищує знижений при прееклампсії рівень кортизолу. Однак питання регуляції катехоламінів у жінок ПРВ залишаються невирішеними [22].

У пременопаузі у гормональному статусі відбуваються певні зміни, пов'язані зі збільшенням рівня гонадотропінів, за відсутності стимуляції стероїдогенезу в яєчниках переважає атрезія фолікулів, посилюється апоптоз [8]. Вважають, що прееклампсія – прерогатива людини, у тварин прееклампсії не спостерігається. При цьому у деяких сучасних дослідженнях вивчено експериментальні моделі порушення мікроциркуляції плаценти щурів, проте у них не відображено ПРП. Моделі розвитку ранньої плацентарної недостатності на тлі впливу глюкокортикоїдів (антагоністи прогестерону і активатори PGDH, підвищення КРГ), катехоламінів (інгібітори ГнРГ) залишаються практично не вивченими. Суперечливість патогенетичних аспектів, відсутність адекватних прогностичних маркерів розвитку патології вагітності у ПРП вимагає подальшого вивчення.

Подальші дослідження можуть сприяти розширенню уявлень про патогенетичні механізми патології вагітності у ПРП, визначити негативні предиктори ускладнень, сформулювати групи ризику і розробити принципи профілактики можливих ускладнень вагітності у жінок ПРВ.

Отже, жінки ПРВ і у період пременопаузи, насамперед, належать до групи ризику щодо виникнення ускладнень вагітності, входять до групи ризику щодо материнської і перинатальної смертності [34]. Це певна когорта вагітних, для якої слід створити спеціальну програму з охорони репродуктивного здоров'я.

Стан новонароджених тісно пов'язаний зі станом репродуктивного здоров'я матері. Медичні і соціальні аспекти репродуктивного здоров'я молоді стали особливо актуальними в останні роки у зв'язку із загостренням проблеми якісного і кількісного відтворення населення, а також зі значущим погіршенням характеристики здоров'я матерів і їхніх дітей. Ранні (до 19 років) і пізні (після 35 років) пологи чинять несприятливий вплив на здоров'я жінки і дитини. Стан здоров'я і розвиток суспільства багато в чому визначаються рівнем популяційного здоров'я жінок, які становлять значну частину у структурі населення, справляють значущий вплив на здоров'я нації в цілому і формують її культурний, інтелектуальний, виробничий і репродуктивний потенціал. Пізні пологи також є медичною і соціальною проблемою. Сприятливий перебіг вагітності спостерігається лише у 5% 40-річних жінок.

Установлено, що вагітність у сорокарічних першовагітних і старших може перебігати більш тяжко, ніж у віці, сприятливому для дітонародження. Вагітні ПРВ схильні до більшого ризику виникнення таких ускладнень, як артеріальна гіпертен-

зія, гестаційний діабет, невиношування вагітності, плацентарна дисфункція, у них відзначено високий відсоток оперативних пологів. Частота випадків генетичної патології і вад розвитку плода під час вагітності після 40 років є значно вищою, ніж серед жінок сприятливого репродуктивного віку [41]. Отже, вагітність у першороділь ПРВ є серйозною проблемою.

Безумовно, на сьогодні уточнення особливостей перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок ПРВ, а також дослідження стану новонароджених у даного контингенту жінок є одним з найбільш актуальних напрямків сучасного акушерства.

У зв'язку із зазначеним вище проведено клініко-статистичний аналіз 432 історій пологів жінок ПРВ, які народили після 35 років протягом 2014–2018 рр. в акушерських клініках ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». У віці 36–40 років зафіксовано 83,3% пологів, 41–46 років – 15,9% пологів. Уперше народжували 38,2% жінок.

Виявлено, що кількість пологів у жінок ПРВ збільшилася і становила: 12,9% – у 2014 році, 14,2% – у 2015 році, 16,5% – у 2016 році, 18,4% – у 2017 році, 18,5% – у 2018 році від загальної кількості пологів, що узгоджується з даними літератури [20]. Цікавим також є той факт, що збільшується кількість вагітних 40–46 років, яких у 2014 році було 2,9%, порівняно з 5,3% у 2018 році. Тобто за досліджуваний час (5 років) частота народжуваності у віці після 40 років зростає майже у 2 рази. Також збільшилась кількість першовагітних серед жінок ПРВ з 19,6% у 2014 році до 38,2% у 2018 році.

Аналіз історій виявив збільшення кількості випадків ЕКЗ у жінок ПРВ. Так, якщо у групі вагітних 35–39 років кількість ЕКЗ становила 5,8%, то у віці 40–46 років – у 20,6%, тобто у кожній четвертій жінки вагітність була наслідком використання ДРТ.

У зв'язку зі збільшенням кількості жінок, у яких вагітність є наслідком використання ДРТ, зростає і частота гінекологічної захворюваності у них. Однією з причин розладів репродуктивної функції у структурі гінекологічної захворюваності жінок є запальні захворювання жіночих статевих органів. Урогенітальні інфекції у жінок призводять до запальних захворювань органів малого таза, а також негативно впливають на внутрішньоутробний розвиток плода, результат пологів і перебіг післяпологового періоду.

Серед гінекологічних захворювань в обстежених жінок віком понад 35 років переважають хронічні запалення органів малого таза, які спостерігалися у 19,6% жінок у віці 35–39 років та у 31,6% жінок у віці 40–46 років. Дисплазію шийки матки реєстрували у 45,1% жінок, лейоміому матки у групі жінок 40–46 років – у 38,1%, у групі 35–39 років – у 17,6%. ПМЦ визначали у 33,3%, безплідність у групі 40–46 років – у 26,6% жінок. Обтяжений гінекологічний фон зумовлює ускладнений перебіг вагітності у жінок ПРВ.

Слід відзначити, що у ПРВ переважали порушення жирового обміну, особливо у групі жінок 40–46 років, у яких ожиріння сягало 51,8%, порівняно з вагітними 35–39 років, у яких цей показник був 27,4%. Також у вагітних 40–46 років переважали захворювання травного тракту (28%), а також сечовидної системи (22%), що разом із порушенням жирового обміну, гіперліпідемією обтяжує перебіг вагітності та призводить до підвищення частоти розвитку преєклампсії у «літніх» вагітних.

Найбільш високий відсоток ожиріння спостерігається у вагітних з ЕКЗ і сягає у групі жінок 40–46 років 76,9%, що узгоджується з даними літератури [3]. У структурі екстрагенітальних захворювань у ПРВ особливе значення мають захворювання серцево-судинної системи (ССС), які діагностували у 24% жінок у віці 40–46 років та в 11,1% жінок у віці 35–39 років. Захворювання ССС негативно впливають на матково-плацентарний гомеостаз, що призводить до збільшення кількості таких ускладнень вагітності, як плацентарна дисфункція,

преєклампсія, переносування вагітності. Зі збільшенням віку вагітної підвищується ризик аномалій прикріплення плаценти, передчасного відшарування плаценти, кровотечі у ранній післяпологовий період, особливо у жінок, що народжують повторно. Це узгоджується з даними нашого дослідження [3].

Плацентарну дисфункцію виявлено у 26,7% вагітних, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – у 7,1%, гострий дистрес плода внаслідок плацентарної дисфункції – у 16,6%, що було одним із головних показань до екстреного розродження шляхом кесарева розтину. У зв'язку з великим відсотком ускладнень вагітності і пологів жінкам ПРВ виконують кесарів розтин у 46–50% випадків. Це, на жаль, призводить до більш високого ризику виникнення післяопераційних ускладнень порівняно з більш молодими пацієнтками.

Аналіз перебігу пологів виявив, що частота оперативного розродження у жінок ПРВ за останні 5 років зростає. Так, у 2014 році розродження шляхом кесарева розтину було виконано у 38,9% випадків, а у 2018 році цей показник становив 68,4%. Вікові особливості організму накладають відбиток на причину застосування кесарева розтину, отже, головними показаннями були такі:

- слабкість пологової діяльності – 14,2%,
- гострий дистрес плода внаслідок плацентарної дисфункції – 16,6%,
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – 7,1%.

Показаннями до проведення планового кесарева розтину були неправильне положення плода та великий інтергенетичний інтервал (18,1%), а також наявність рубця на матці внаслідок попереднього кесарева розтину (22,2%).

Слід звернути увагу, що така частота оперативного розродження у 2017 році спричинена більшою кількістю ускладнень, отже, показник кесарева розтину був найвищий за всі 5 років спостереження за рахунок поєднаної соматичної патології, ожиріння, гінекологічних захворювань (лейоміома матки – 27,9%), а також плацентарної дисфункції (26,7%), багатоводдя (19,7%) і маловоддя (18,6%). Натомість показники частоти кесарева розтину у 2018 році наближені до показників 2014 року за рахунок свідомого раннього взяття на облік, а також у половини жінок показанням стало наявність рубця на матці після попереднього кесарева розтину та відмова від вагінальних пологів.

Усього 432 жінки народили 451 дитину, з них – 17 двох, 1 трійня, зафіксовано 5 випадків антенатальної загибелі плода. Отже, перинатальна смертність становила 11,08%. Живими народилися 446 дітей: 222 дівчинки та 224 хлопчики. Оцінка за шкалою Апгар у дітей в основному відповідала нормі та була у більшості випадків вище 7 балів наприкінці 1-ї хвилини і через 5 хв з моменту народження. Задовільний стан при народженні в усіх групах мали 377 (84,5%) новонароджених, у решті дітей діагностували асфіксію легкого або високого ступеня тяжкості. Оцінку за шкалою Апгар менше ніж 7 балів мали 69 (15,5%) новонароджених.

Отже, за останні 5 років наших спостережень встановлено збільшення кількості вагітних ПРВ на тлі зменшення кількості молодих вагітних і загальної кількості пологів.

Усе це призводить до істотного зростання частоти акушерських, екстрагенітальних і перинатальних ускладнень, застосування абдомінального способу розродження та, зрештою, гінекологічної і соматичної захворюваності жінок.

Утім, ця негативна тенденція має світовий масштаб, і українські лікарі жодним чином не можуть на неї вплинути. У зв'язку з цим неухильно буде збільшуватися кількість жінок, які народжують після 35–40 років, і, безумовно, тільки комплексний підхід до цієї проблеми дозволить її всебічно вивчити та розробити необхідні алгоритми антенатального спостереження даного контингенту жінок.

Сведения об авторах

Жабченко Ирина Анатольевна – Отделение патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 483-90-81 <https://orcid.org/0000-0001-5622-5813>

Сюдмак Ольга Романовна – Отделение патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8 <https://orcid.org/0000-0001-7310-6429>

Бондаренко Елена Николаевна – Отделение патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (050) 656-92-36 <https://orcid.org/0000-0001-7891-4492>

Коваленко Тамара Николаевна – Отделение патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8 <https://orcid.org/0000-0001-7999-7066>

Лищенко Инесса Сергеевна – Отделение патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8 <https://orcid.org/0000-0002-0124-765X>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Андриенко О.А. Исследование тревожности у беременных женщин разных возрастных групп / О.А. Андриенко // Международный научный журнал «Символ Украины». – 2016. – № 5. – С. 224–225.
- Аржанова О.Н. Плацентарная недостаточность: Учебно-методическое пособие / О.Н. Аржанова, Н.Г. Павлова, М.С. Зайнулина, А.В. Колобов // Под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л. – 2008. – 32 с.
- Буткова О.И. Жабченко И.А., Коваленко Т.М. Акушерські та перинатальні ризики у жінок після 35 років. Дані ретроспективного аналізу історій пологів // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2019. – № 7–8 (128–129). – С. 26–31.
- Воскресенська С.В. Пренатальна діагностика хромосомної патології в групі вагітних старше 35 років / С.В. Воскресенська, О.В. Удалова, І.Л. Войцехович // Акушерство і гінекологія. – 2012. – № 5. – С. 54–56.
- Вчерашнюк С.П. Динамика уровня некоторых гормонов при использовании ТЭС-терапии в комплексном лечении гестоза / С.П. Вчерашнюк, А.Х. Каде // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 2. – С. 21–23.
- Гусева Е.В. Особенности материнской смертности женщин старшего репродуктивного возраста в Российской Федерации / Е.В. Гусева, О.С. Филиппов // Проблемы репродукции. Специальный выпуск. – 2009. – С. 12–15.
- Державна служба статистики України. За редакцією І.Є. Вернера. – К., 2018. – 241 с.
- Зенкина В.Г. Оценка овариального резерва у женщин в позднем репродуктивном периоде / В.Г. Зенкина, В.С. Каредина, О.А. Солодкова, А.О. Михайлов // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 4. – С. 85–86.
- Киселев А.М. Медико-социальная характеристика репродуктивного поведения женщин позднего фертильного возраста // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2010. – № 2. – С. 41–47.
- Колбая Т.Т. Беременность и роды у женщин различных возрастных групп: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук – 2011. – 24 с.
- Медведь В.І. Вступне слово наукового редактора журналу «Жіночий лікар». 2017; 3(71):6-7.
- Мишьева Н.Г. Лечение бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста / Н.Г. Мишьева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 8 (5). – С. 51–56.
- Маркевич В.В. Особливості медико-соціальної характеристики першороділець різних вікових груп // Здоров'я жінки. – 2017. – № 1 (107). – С. 91–93.
- Машина М.А. Оптимизация специализированной медицинской помощи бесплодной паре: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2015. – 172 с.
- Мозговая Е.В. Медикаментозная терапия и профилактика гестоза: Метод. реком. / Е.В. Мозговая, О.Н. Аржанова; ред. Э.К. Айламазян. – СПб.: изд-во Н-Л, 2008. – С. 5–6.
- Населення України за 2015 рік: Демографічний щорічник. – К.: Держ. служба статистики, 2016. – 80 с.
- Назаренко Т.А. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы / Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишьева. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 208 с.
- Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Инф. письмо / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
- Подзолкова Н. М. Беременность и роды у женщин старше 40 лет – объективная реальность современного акушерства / Н.М. Подзолкова, С.В. Назарова, В.А. Доскин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – № 10 (1). – С. 44–50.
- Подзолкова Н.М. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста / Н.М. Подзолкова // Человек и лекарство. – Казахстан. – 2019. – № 12 (123). – С. 55–61.
- Прегравидарная подготовка: клинический протокол / В.Е. Радзинский и др. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2016. – 80 с.
- Подзолкова Н.М. Изучение ультразвуковых особенностей миометрия и рецепции половых стероидов у беременных разных возрастных групп // Вестник Ивановской мед. академии. Спец. выпуск. – Иваново, 2011 – № 16. – С. 47–48.
- Романенко Т.Г. Репродуктивное здоров'я подружньої пари з уrogenітальними інфекціями в анамнезі (Огляд літератури). 2019; 4(140): 82-91.
- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. – 88 с.
- Рябинкина Т.С. Старший репродуктивный возраст: контрацепция и не только. Рациональная контрацепция женщин старшего возраста: контрацептивные и не контрацептивные аспекты. Информационный бюллетень / Т.С. Рябинкина, Х.Ю. Симоновская, О.Д. Руднева; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014. – 16 с.
- Стрельник О. Турбота як робота: материнство у фокусі соціології. Монографія / О. Стрельник. – «Критика», 2017.
- Сидельникова В.М. Невиношування вагітності: Керівництво для практикуючих лікарів / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: ТОВ «Медичне інформаційне агентство», 2011. – 536 с.
- Сичинава Л.Г. Течение беременности и родов у женщин различных возрастных групп / Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, Т.А. Колбая, Е.П. Озимковская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – № 8 (5). – С. 40–44.
- Сіліна Н.К. Дефіцитні стани в жінок під час прегравідарної підготовки до вагітності і їх корекція. Огляд міжнародних досліджень / Н.К. Сіліна, Г.М. Коваль, Т.Н. Сіліна // Слово про здоров'я. – 2019. – Випуск 19. Акушерство. <https://ozdorovvvia.com.ua/category/rozdilii/akusherstvo-uk>
- Татарчук Т.Ф. Сучасні можливості негормонального лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з ожирінням / Т.Ф. Татарчук, І.Ю. Ганжий, Н.Ю. Педаченко, І.М. Капшук // Репродуктивна ендокринологія. – 2013. – № 5 (13). – С. 19–21.
- Хамошина М.Б. Эколого-репродуктивный диссонанс XXI века: предупредить негативные последствия. Информационный бюллетень / М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева, Х.Ю. Симоновская; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 24 с.
- Чижова М.А. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2012.
- Чеботарева Ю.Ю. Патологические особенности течения беременности и родов в позднем репродуктивном периоде (обзор литературы) / Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянникова // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – С. 20–23.
- Шатковська А.С. Гормональна контрацепція у жінок пізнього репродуктивного віку / А.С. Шатковська, О.Г. Шиманська // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2010. – № 8 (37). – С. 35–40.
- Шапкина Т.Е. Особенности течения беременности и родов у возрастных первородящих [Электронный ресурс] / Т.Е. Шапкина, Е.Н. Кириллова // Инновации в медицине и фармации. – 2016: материалы дистанцион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. Минск, 10 октября–17 ноября 2016г. / Белорус. гос. мед. ун-т; под ред. А.В. Сикорского, О.К. Дорониной. – Минск: БГМУ, 2016. – С. 429–431.
- Aksyonova S.Y. Advanced Vateral Age: the Case of Ukraine / S.Y. Aksyonova // Демографія та соціальна економіка. – 2014. – № 2 (22). – С. 62–64.
- Bart C.J.M. Fauser Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group Fertil. & Steril. – 2012.
- D'Anna R., DiBenedetto V., Rizzo P. // Gynecol. Endocrinol. – 2012. – № 28, V. 6. – P. 440–442.
- Khoshnood B., Leridon H. Impact of maternal age on fecundity and women's and children's health. J Gynecology, Obstetrics and Reproduction (Paris) 2008; 37(8): 733-47.
- Montan S. Increased risk in the elderly parturient. Curr. Obstet. Gynecol. 2009; 19 (2): 110–12.
- Phelan J., Smith C., Broussart P. Amniotic fluid index assessment with four-quadrant technique at 36-42 weeks gestation // J. Reprod. Med. – 1987. – Vol. 32. – № 7. – P. 540–542.
- Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age Schwangerschaft und Geburt bei Frauen ber 40 / Jahre A., Dietl S., Cupisti M. et al. // Zoller Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2015. – № 75 (08). – P. 827–832.
- Ramachandran N., Sethuraman D., Nachimuthu V., Natrajan T. Obstetric and perinatal outcome of elderly mothers aged 35 years and above: a comparative study // Int J Res Med Sci. – 2015. – № 3 (1). – С. 214–219.

Статья поступила в редакцию 26.06.2020

Профілактика порушень фетоплацентарного комплексу у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів (Огляд літератури)

О.В. Лаба

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

Практикуючі акушери-гінекологи розглядають здоров'я жінки з позицій підтримки її репродуктивного потенціалу, а невиношування вагітності вважають однією з найважливіших проблем охорони здоров'я у всьому світі. Складність вирішення проблеми передчасних пологів зумовлена наявністю багатьох чинників та передумов, які призводять до ризику виникнення невиношування вагітності.

Стаття містить огляд сучасних міжнародних рекомендацій щодо оцінювання основних причин та передумов виникнення передчасних пологів. Обговорюється проблема стосовно ризиків передчасних пологів, пов'язаних як з урахуванням соціально-економічних умов життя вагітних, так і факторів, які супроводжують формування патогенезу передчасних пологів (плацентарну дисфункцію). Привернуто увагу до оцінювання гемодинамічних порушень (васкуляризація нижніх відділів матки) у вагітних та визначення їхньої ролі у розвитку фетоплацентарної дисфункції. Розглянута роль гемодинамічних розладів у плаценті як порушення морфологічних та біохімічних адаптивних реакцій.

Ключові слова: невиношування вагітності, передчасні пологи, фетоплацентарний комплекс, плацентарна дисфункція.

Prevention of the fetoplacental complex disorders in women at risk and the risk of preterm birth (Literature review)

O. V. Laba

The obstetrician-gynaecologist practitioners consider a woman's health from her reproductive potential support standpoint, and the problem of miscarriage is considered as one of the most important health problems in the world. The difficulty in solving the premature birth problem is the presence of many factors and preconditions that determine the risks of miscarriage.

The article provides an overview of current international guidelines for assessing the root causes and preconditions for preterm birth. The problem of preterm birth risks is discussed, taking into account both the socio-economic living conditions of pregnant women and the factors that accompany the formation of the pathogenesis of preterm birth (placental dysfunction). Attention is paid to the hemodynamic disorders assessment (vascularization of the lower uterus) in pregnant women and determination of their role in the fetoplacental dysfunction development. The role of the hemodynamic disorders in the placenta is considered as the morphological and biochemical adaptive reactions abnormality.

Keywords: miscarriage, premature birth, fetoplacental complex, placental dysfunction.

Профилактика нарушений фетоплацентарного комплекса у женщин с риском и угрозой преждевременных родов (Обзор литературы)

О.В. Лаба

Практикующие акушеры-гинекологи рассматривают здоровье женщины с позиций поддержки ее репродуктивного потенциала, а невынашивание беременности считают одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. Сложность решения проблемы преждевременных родов обусловлена наличием многочисленных факторов и предпосылок, которые приводят к риску возникновения невынашивания беременности.

Статья содержит обзор современных международных рекомендаций по оценке основных причин и предпосылок к возникновению преждевременных родов. Обсуждается проблема, касающаяся риска преждевременных родов, связанных как с учетом социально-экономических условий жизни беременных, так и факторов, сопровождающих формирование патогенеза преждевременных родов (плацентарной дисфункции). Обращено внимание на оценку гемодинамических нарушений (васкуляризация нижних отделов матки) у беременных и определение их роли в развитии фетоплацентарной дисфункции. Рассмотрена роль гемодинамических расстройств в плаценте как нарушения морфологических и биохимических адаптивных реакций.

Ключевые слова: невынашивание беременности, преждевременные роды, фетоплацентарный комплекс, плацентарная дисфункция.

В умовах сьогодення невиношування вагітності (НВ) є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я у всьому світі, а профілактика перинатальної патології та збереження здоров'я вагітної продовжують залишатись актуальною проблемою [1, 2, 3].

Передчасні пологи (ПП) стабільно посідають одне з провідних місць у структурі ускладненої вагітності. За рекомендацією ВООЗ передчасними вважають пологи після 22 тиж вагітності при масі плода більше 500 г. Частота цієї патології не має тенденції до зниження і коливається від 6% до 10%. У США цей показник становить 10,1%, в той час як у розвинутих європейських країнах ці показники різняться. Наприклад, для Франції вони становлять 7,2%, Великої Британії – 7,8%, Норвегії – 7,9%, Німеччини – 9–10%, Угорщини – 10%. В Україні частка передчас-

них пологів коливається у різних регіонах від 3,5% до 4,7%, однак вона має постійну тенденцію до збільшення [4, 5].

Складність вирішення проблеми ПП полягає у відсутності єдиної думки щодо причин розвитку та формування патології, недосконалості сучасних методів їхнього прогнозування, методів лікування та своєчасної профілактики загрози переривання вагітності; незгодженості тактики ведення і способів розродження.

Серед основних причин та передумов негативної тенденції стосовно розвитку ПП є висока частота екстрагенітальної патології, наявність ускладненого репродуктивного анамнезу, вплив екологічних та економічних чинників, а також вагітність у несприятливий для народження дітей вік (до 18 і після 40 років) [1, 3, 6].

Незважаючи на численні наукові напрацювання із визначення шляхів вирішення проблем профілактики перина-

тальної патології та збереження здоров'я вагітної, частота порушень у системі мати–плацента–плід сягає 60–70%, що може призвести до переривання вагітності, інцидентність яких коливається у межах 10–25% [7, 8].

Причин, які можуть зумовити розвиток ПП, є багато, проте на більш пильну увагу заслуговують порушення функціонального стану фетоплацентарного комплексу (ФПК), які призводять до високої частоти перинатальної загибелі, а також проблема дефіциту вітаміну D, який під час вагітності може не тільки зумовлювати дизрегуляцію фосфорно-кальцієвого обміну (погіршує мінералізацію кісткової системи плода), але й підвищує ризик розвитку прееклампсії, гестаційного цукрового діабету, неонатальної гіпокальціємії, цукрового діабету 1-го типу, метаболічного синдрому, захворювань серцево-судинної системи тощо [2, 4, 9–11].

Існує широкий спектр класифікацій плацентарної дисфункції. Частина із них має умовний характер.

Найбільш поширеними і прийнятними є наступні [3, 7, 9, 12]:

– *за часом і механізмом виникнення*:

- первинна – виникає до 16-го тижня вагітності і пов'язана з порушенням процесів імплантації та плацентації;
- вторинна – виникає на тлі уже сформованої плаценти (після 16-го тижня вагітності) під впливом екзогенних щодо плода і плаценти факторів;

– *за клінічним перебігом*:

- гостра – частіше за все пов'язана з відшаруванням нормально або низько розміщеної плаценти, виникає переважно під час пологів;
- хронічна – може виникати у різні терміни вагітності;
- компенсована – порушені метаболічні процеси у плаценті, але відсутні порушення матково-плацентарного і плацентарно-плодового кровообігу (за даними доплерометричного дослідження кровотоку в артеріях функціональної системи мати–плацента–плід);
- декомпенсована – визначаються порушення матково-плацентарного і плацентарного кровообігу.

Виділяють такі ступені гемодинамічних порушень функціональної системи мати–плацента–плід:

- ступінь I – порушення матково-плацентарного або плацентарно-плодового кровотоку;
- ступінь II – порушення матково-плацентарного і плацентарно-плодового кровотоку;
- ступінь III – централізація плацентарно-плодового кровотоку, порушення маткового кровотоку;
- ступінь IV – критичні порушення плацентарно-плодового кровотоку (нульовий або реверсний діастолічний кровотік в артерії пуповини або аорті, порушення маткового кровотоку) [13].

Основою даного дослідження стали результати аналізу літературних джерел із використанням медичних ресурсів Internet за базою даних MEDLINE, AIDSLINE, CANCERLIT за стандартизованими ключовими MeSH-термінами, релевантними до теми пошукової роботи, – невіношування вагітності, фетоплацентарний комплекс, плацентарні дисфункції, профілактика перинатальної патології.

Фактори ризику, які можуть призвести до порушення функціонального стану ФПК, різноманітні:

- ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез (аборти, мимовільні викидні) [2, 4];
- ускладнений перебіг вагітності (загроза викидня, гестоз, резус-конфлікт) [2, 5, 6];
- захворювання, що передаються статевим шляхом, та інші інфекційні захворювання під час вагітності [7, 10];
- патологія матки (аденоміоз, хронічний ендометрит) [14, 15];
- неправильне прикріплення плаценти [9, 12];
- низька плацентація або передлежання плаценти;
- несприятливі фактори зовнішнього середовища [2, 9, 12];

- стреси і психоемоційне напруження [1, 4];

- паління під час вагітності;

- вік – до 18 і після 35 років.

За даними М.М. Черняк та О.О. Корчинської, ПП залишаються найпоширенішим ускладненням перебігу вагітності, що значно підвищує рівень перинатальної захворюваності та смертності. Однак беззаперечним є той факт, що прогнозування і профілактика ПП є одним з основних напрямків попередження перинатальних втрат [12].

Терміни «плацентарна недостатність», «плацентарна дисфункція» фігурують у Міжнародній класифікації хвороб із середини ХХ століття [16, 17]. У патогенезі ПП слід відзначити такі фактори, як:

- інфекційно-запальний процес [7, 10];
- плацентарна дисфункція [2, 9, 12];
- істміко-цервікальна недостатність [2, 5, 6];
- тромбофілії, імунні реакції [1, 4];
- екстрагенітальна патологія [6, 7];
- нейроендокринні порушення та, зокрема, прогестеронова недостатність [18].

К.Д. Ди Ренцо до факторів ризику ПП відносить: низький соціально-економічний рівень життя; вік жінки (< 18 і > 30 років); несприятливі умови праці; шкідливі звички (інтенсивне паління, вживання наркотиків); дані акушерського анамнезу – аборти, наявність одних ПП в анамнезі збільшує їхній ризик при наступній вагітності у 4 рази, двох ПП – у 6 разів; психоемоційні розлади вагітної; генетична схильність; інфекції під час вагітності; передчасний розрив плодових оболонок – у 25–40% випадків переує ПП; багатоводдя; багатоплідна вагітність – у 10% від усіх передчасних пологів [19].

За офіційними статистичними даними інфекційні захворювання статевих органів є поширеними та мають тенденції до кількісного зростання. Так, у 2017 році в Україні зареєстровано 17 133 випадки хламідійної інфекції, 44 946 випадків – трихомоніази, 25 007 випадків – урогенітального мікоплазмозу та 4720 випадків – гонококової інфекції; показник вроджених аномалій (вад розвитку), деформацій та хромосомних порушень становить 301 991 випадок. Поряд із зростаннями частоти інфекційних уражень серед жінок збільшується кількість абортів – показник штучного переривання вагітності у 2016 році становив 255 на 1000 народжених живими [20, 21].

Наступним за значущістю фактором, який супроводжує формування патогенезу ПП, – плацентарна дисфункція. На підставі результатів обстеження вагітних із низькою плацентациєю С.В. Печеряга, І.М. Маринчина вважають, що запропонований комплекс профілактики первинної плацентарної дисфункції при аномальній плацентації, у першу чергу, сприяє ліквідації гормонального та білкового дисбалансу у системі мати–плацента–плід та дозволяє покращити матково-плацентарний кровообіг і мікроциркуляцію, метаболічну функцію плаценти [22].

Важливим фактором, який впливає на перебіг вагітності, є роль вітаміну D. На сьогодні отримано переконливі дані, що дефіцит вітаміну D під час вагітності підвищує ризик розвитку прееклампсії, невіношування, гестаційного цукрового діабету, запальних ускладнень, оперативного розродження [23–26].

У дослідженні В.І. Пірогової та співавторів з вивчення значення дефіциту вітаміну D та його ролі у профілактиці ускладненого перебігу вагітності було констатовано, що частота пізніх ускладнень вагітностей (розвиток дисфункції плаценти, прееклампсії, ранні передчасні пологи) та частота невіношування до 21-го тижня вагітності при некоригованому дефіциті вітаміну D становила 20%. Однак у вагітних, які додатково отримували вітамін D з моменту підготовки до вагітності (500–1000 МО) і по 500 МО на день протягом I триместру, ризик виникнення пізніх ускладнень вагітності був достовірно нижчий. Було констатовано, що диференційована корекція

недостатності і дефіциту вітаміну D з етапу прегравідарної підготовки і протягом I триместра гестації дозволяє знизити частоту невиношування вагітності з 20% до 2,9% і розвитку пізніх гестаційних ускладнень з 20% до 5,7% [11].

На підставі вивчення клініко-лабораторних, гормональних, функціональних і морфологічних особливостей формування ФПК В.І. Бойко та М.А. Болотна опрацювали алгоритм лікувально-профілактичних заходів, скерованих на зниження частоти перинатальної патології у юних вагітних, вже на етапі раннього спостереження у I триместрі гестації [27].

Підґрунтям для проведення дослідження були результати соціальних опитувань та спостережень, відповідно до яких ранній початок статевого життя, часта зміна статевих партнерів, відсутність знань з основних моментів контрацепції і вагітність у дівчат віком до 18 років стає все більш частим явищем [25, 26]. При цьому сьогодні юний вік (до 18 років) належить до чинників ризику розвитку акушерської і перинатальної патології, особливо у зв'язку з біологічною негативністю материнського організму і високим рівнем інфекцій, що передаються статевим шляхом [30].

Взаємозв'язок невиношування вагітності у жінок з хронічним ендометритом (ХЕ) в анамнезі та опрацювання шляхів їхньої профілактики відображено у дослідженні В.І. Бойко, В.Ю. Радько [31], яке полягало у детальному аналізі результатів клініко-ехографічних, ендокринологічних, мікробіологічних і морфологічних змін у жінок з ХЕ в анамнезі. За результатами спостережень констатовано, що клінічний перебіг II і III триместрів вагітності і пологів у жінок з ХЕ в анамнезі характеризується високою частотою ПП (23,5%), плацентарної дисфункції (65,8%), дистресу плода (34,9%) і аномалій пологової діяльності (20,0%). Причому у пацієнтку після ДРТ передчасні пологи спостерігаються частіше в 1,7 разу, а плацентарна дисфункція – в 1,5 разу. Перинатальні результати розродження жінок з ХЕ в анамнезі характеризуються високою частотою асфіксії новонароджених середнього (26,4%) і тяжкого ступеня (14,6%), а також респіраторного дистрес-синдрому на тлі недоношеності (23,5%) [31].

У пацієнтку часто відзначаються зміни секреторної функції у формі серозних або серозно-гнійних виділень зі статевих шляхів. Досить часто пацієнтки відзначають ниючий біль унизу живота, характерні розлади репродуктивної функції – безплідність і мимовільні викидні, у тому числі звичні [14, 15].

У дослідженні Л.Р. Нікогосян та співавторів вивчали гемодинамічні порушення у ФПК у вагітних із перенесеною під час вагітності чи наявною грипозною інфекцією [32]. За даними УЗД (плацентографія та плацентометрія) з подальшою стратифікацією отриманих результатів згідно з класифікацією Р.А. Grannum і В.М. Демидова автори відзначили, що перебіг вагітностей з високою частотою акушерських і перинатальних ускладнень супроводжувався циркуляторними розладами у ФПК у III триместрі, а саме:

- загальний гіпертонус – у 72,5%,
- часткове відшарування плаценти – у 27,5%,
- низька плацентация – у 48,0%,
- плацентарна дисфункція – у 100%,
- передчасне дозрівання плаценти – у 45,1%,
- гіпотрофія плаценти – у 56,9%,
- гіпертрофія плаценти – у 44,1%,
- багатоводдя – у 37,3%,
- маловоддя – у 17,6%,
- синдром затримки росту плода – у 59,8%,
- порушення матково-плацентарного кровотоку – у 52,9%,
- порушення плодово-плацентарного кровотоку – у 70,6%,
- гострий дистрес плода – у 29,4%,
- хронічний дистрес плода – у 70,6% спостережень [33].

Зіставні результати отримали К.Н. Lampinen, М. Ronnback, R.J. Kaaja та співавтори, які відзначають, що головною роллю у патогенезі плацентарної дисфункції слід відвести порушенню матково-

во-плацентарної перфузії, яка призводить до зниження транспорту кисню і поживних речовин крізь плаценту до плода [33]. Виникнення гемодинамічних розладів у плаценті автори пов'язують із порушенням морфологічних та біохімічних адаптивних реакцій у плаценті при фізіологічній вагітності. Оскільки розвиток структури і функцій плаценти проходить поетапно, патологічні зміни, які відбуваються у плаценті, залежать від характеру і часу впливу несприятливих факторів [33].

Практичне значення мають також дослідження, які вивчають аспекти оцінювання ефективності профілактики первинної плацентарної дисфункції у ранні терміни гестації при аномальному розташуванні плаценти [34]. Особливо це стосується вагітних з низьким розташуванням хоріона, яким проводили профілактику дисфункції плаценти з ранніх термінів гестації.

Ці дослідження ґрунтуються на результатах клінічних спостережень, коли при аномальному розміщенні плаценти на основі відносно низької васкуляризації нижніх відділів матки розвивається фетоплацентарна дисфункція, а перебіг вагітності вже у ранні терміни гестації супроводжується загрозою переривання вагітності і кровотечею [35–37, 39]. У вагітних із низьким розташуванням хоріона та кров'янистими виділеннями у I триместрі гестації у подальшому спостерігається висока частота ускладнень вагітності та пологів [38].

У дослідженнях І.А. Мядельць відзначено, що з метою покращення прогнозу перебігу вагітності, а також профілактики ускладнень у II та III триместрах гестації слід проводити лікувально-профілактичні заходи, які спрямовані на попередження формування порушень ФПК у ранніх термінах вагітності. Автор зазначає, що частка ускладнень (загроза переривання вагітності з кровотечею ($p < 0,05$) та загроза втрати вагітності без кровотечі ($p < 0,05$) у групі вагітних, де проводили профілактику плацентарної дисфункції з ранніх термінів гестації) була значно меншою, ніж у групі контролю [39].

Вивчаючи та аналізуючи причини, які найчастіше призводять до ПП, К.В. Дяк та О.М. Юзько дійшли висновку, що факторами ризику передчасних пологів є загроза переривання вагітності, особливо у першій половині вагітності, та плацентарна дисфункція в другій половині вагітності [40].

У журналі American Journal of Obstetrics and Gynecology у дослідженнях Iams & Berghella встановлено, що ризик ПП зростає у вагітних з хоча б одними ПП в анамнезі і є обернено пропорційним гестаційному віку попередніх ПП. Орієнтовний ризик повторних ПП можна оцінити за допомогою всебічного репродуктивного анамнезу з акцентом на спадковість матері, кількість та гестаційний вік попередніх пологів та послідовність випадків, які передують індексу ПП. Ведення вагітних включає: припинення паління, лікування безсимптомної бактеріурії, застосування прогестаційних препаратів. Це зменшує ризик повторних ПП за належного виконання [41].

Отже, за даними літературного огляду, прогнозування та профілактика ПП у вагітних є пріоритетним напрямком. Особливі сподівання покладають на виявлення факторів ризику спонтанних ПП та розроблення ефективних заходів профілактики, оскільки краще попередити народження недоношеної дитини, ніж боротись із наслідками [6, 18, 27, 31].

ВИСНОВКИ

Отже, провідними причинними факторами передчасних пологів є різноманітна соматична патологія:

- захворювання нирок;
- серцево-судинна патологія, включаючи вегетосудинні дистонії, синусові тахікардії, аритмії, гіпертонічну хворобу та ін.;
- хронічні запальні захворювання статевих органів; ранні репродуктивні втрати в анамнезі;
- інтергенеративний проміжок менше 1 року;
- фетоплацентарна дисфункція.

Сведения об авторе

Лаба Оксана Владимировна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: laboaksana@ukr.net
ORCID 0000-0002-1237-796X

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Калиновська ІВ. Зміни імунологічного статусу вагітних при плацентарній дисфункції. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2015; 14 (4): 54-56.
- Волосовський ПР. Особливості функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок з позаматковою вагітністю в анамнезі. Здоров'я жінки. 2016; (7): 91-93.
- Жабченко ІА, Яремко ГС, Ліщенко ІС. Ехографічні особливості фетоплацентарного комплексу жінок із перенесеною та пролонгованою вагітністю. Перинатологія і педіатрія. 2015;(2): 25–28.
- Кулавский ЕВ, Кулавский ВА. Актуальные проблемы преждевременных родов в современном акушерстве. Медицинский вестник Башкортостана. 2011; 6 (1): 49–53.
- Гармаева ЕД. Преждевременные роды. Вестник Бурятского университета. 2010; (12): 143–147.
- Чайка ВК, Демина ТН. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения. 2011; 268.
- Серов ВН, Сидельникова ВМ, Жаров ЕВ. Привычное невынашивание беременности: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении. В помощь практическому врачу. 2014; 28–41.
- Радзинский ВЕ, Запертова ЕЮ, Миронов АВ. Прогнозы лечения невынашивания беременности в I триместре прогестагенами. Гинекология. 2015; 4–8.
- Запорожан ВМ, Даниленко ЛІ, Макулкин РФ. Плацентарна недостатність та її вплив на плід. Одеський мед. журнал. 2009; (4): 82–84.
- Романенко ТГ, Ткаченко АВ. Імунологічні аспекти профілактики, прогнозування та лікування невиношування вагітності. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2010; (6): 117–119.
- Пирогова ВІ, Шурпяк ВІ, Жемела НІ, Голота ЛІ. До питання профілактики ускладненого перебігу вагітності при недостатності та дефіциті вітаміну D. Здоров'я жінки. 2016; (6): 19–27.
- Черняк ММ, Корчинська ОО. Сучасний стан проблеми плацентарної дисфункції у жінок з обтяженим акушерським анамнезом. Проблеми клінічної педіатрії. 2015; 4(30): 42–48.
- Айламазян ЭК, Кулаков ВИ, Радзинский ВЕ, Савельева ГМ. Акушерство. Национальное руководство. 2009; 263–271.
- Пирогова ВІ, Козловський ІВ. Реабілітація репродуктивної функції у жінок з хронічним ендометритом. Здоров'я жінки. 2015;(2):94–96.
- Пирогова ВІ, Шурпяк СО. Терапія хронічного ендометриту у жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я з позицій подолання оксидативного стресу. Здоров'я жінки. 2015;(6):60–64.
- Romero R., Nicolaidis K., Conde-Agudelo A. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbiidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Am. J. Obstet. Gynecol. 2012; 206 (2):124.
- Радзинский ВЕ. Акушерская агрессия. Status Praesens. 2012; 223–245.
- Голяновський ОВ, Стецюк КВ. Профілактика і терапія загрози передчасних пологів у вагітних з передлежанням плаценти. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017; 21(1): 280–283.
- Ди Ренцо КД. Преждевременные роды. Жіночий лікар. 2006;(6):5–7.
- Центр медичної статистики МОЗ України [Електронний ресурс]: Режим доступу: <http://medstat.gov.ua>
- Державна служба статистики [Електронний ресурс]: Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua>
- Печеряга СВ, Маринчина ІМ. Профілактика виникнення порушень фетоплацентарного комплексу в ранні терміни гестації при низькій плацентажії. Буковинський мед. вісник. 2018; 22 (2): 70–75.
- Пирогова ВІ, Жемела НІ. Вивчення D-статусу вагітних з ускладненим гестаційним процесом. Здоров'я жінки. 2015; 1 (97): 105–107.
- Шилин ДЕ. Первичная профилактика преэклампсии кальцием и витамином D (с позиций акушерства, основанного на доказательствах). Гинекология. 2011; 13(4): 34–40.
- Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy. J. Nutrition. 2012; 8: 1157–1161.
- Nihal Mohamed El Rifai, Ghada Abdel Fattah Abdel Moety, Hassan Mostafa Gaafar, Dalia Ahmed Hamed. Vitamin D deficiency in Egyptian mothers and their neonates and possible related factors. J. Maternal Fetal and Neonatal Medicine. 2014; 27(10):1064–1068.
- Бойко ВІ, Болотна МА. Діагностика та профілактика плацентарної дисфункції у юних жінок, які народжують уперше. Здоров'я жінки. 2015; (8): 110–111.
- Вдовиченко ЮП, Дудка СВ. Ультразвукова діагностика затримки росту плода на фоні плацентарної недостатності в групах з високим ризиком. Ехографія в перинатології та гінекології. 2013; 25–27.
- Anamey ER, Hednee WR. The prevention of adolescent pregnancy. JAMA. 2012; (5): 78–82.
- Парашук ЮС, Грищенко ОВ, Лажно ІВ. Ведення вагітності та пологів при фетоплацентарній недостатності. Торнадо. 2011; 116.
- Бойко ВІ, Радько ВЮ. Профілактика невиношування вагітності у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі. Здоров'я жінки. 2016; (7): 112–114.
- Нікогосян ЛР, Міщенко ВП, Руденко ІВ, Ліхачов ВК. Гемодинамічні порушення у фетоплацентарному комплексі під час інфікування вірусом грипу. Запорожський медичний журнал. 2017; 19 (1): 55-58.
- Lampinen KH, Ronnback M, Kaaja R.J. et al. Impaired vascular dilatation in women with a history of pre-eclampsia. J Hypertens. 2006; 24:751–756.
- Айламазян ЭК, Кулаков ВИ, Радзинский ВЕ, Савельева ГМ. Акушерство. Национальное руководство. 2009; 263–271.
- Кравченко ОВ, Печеряга СВ. Оцінка ефективності профілактики первинної плацентарної дисфункції в ранні терміни гестації при аномальному розташуванні плаценти. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016; (1): 74 – 75.
- Горин ВС, Лапчик ДА, Бирюкова ЛА. Акушерские и перинатальные аспекты аномалий расположения плаценты. Вестник НГУ. 2008; 6 (3): 115–126.
- Минкин РИ, Минкина ЭР, Юнусова АЗ. Влияние аномалий расположения плаценты на течение беременности и исход родов. Медицинский альманах. 2008; (5): 63–65.
- Israel A, Gorodeski JA, Bahari SM. The effect of placenta previa localisation upon maternal and fetal-neonatal outcome. 1997; (15): 169–174.
- Мяделец ІА. Фактори ризику передлежання хориона і порушення його міграції во второму триместрі. Вест. НГУ. Серія «Біологія». 2011; (2): 253.
- Дяк КВ, Юзько ОМ. Причинні фактори передчасних пологів (новий погляд на проблему). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017; VII, 1(23): 62-68.
- Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. В American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2010.

Стаття постуила в редакцію 04.06.2020

Роль мышечно-фасциального синдрома и дисфункции в развитии синдрома хронической тазовой боли у женщин (Обзор литературы)

А.А. Суханова, Р.В. Осадчук

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

Хроническая тазовая боль (ХТБ), согласно определению классификации хронических болевых синдромов, предложенной Международной ассоциацией по изучению боли – IASP (International Association of Study of Pain), и в связи со своей высокой клинической значимостью, выделена в самостоятельную нозологическую структуру и определяется как боль в области проекции таза (в нижней части живота и поясницы), преимущественно между пупком и лонным сочленением, которая сохраняется в течение не менее шести месяцев и нарушает нормальное функционирование организма.

Миофасциальный синдром тазовой боли (Myofascial pelvic pain syndrome – MPPS) в англоязычной литературе входит в подгруппу этиологий ХТБ. Сам по себе миофасциальный синдром тазовой боли не несет прямой угрозы для жизни и здоровья и не требует urgent помощи. Но сегодня его практически не диагностируют и не рассматривают как источник хронической боли и дисфункции в области таза. Такие пациенты, к сожалению, остаются без надлежащего лечения и не могут избавиться от чувства тягостной боли. Они часто получают ненужное лечение, вплоть до хирургических вмешательств. Данная проблема становится причиной невроза, депрессии, половой дисфункции и, в конечном итоге, ухудшения качества жизни. ХТБ редко отражает единственный патологический процесс и должна оцениваться с точки зрения патологии различных физиологических систем, в том числе репродуктивной, мочеполовой, пищеварительной, костно-мышечной и нервной.

Исходя из целостного представления о многофакторной природе ХТБ, лечение данной категории пациенток требует комплексного подхода с привлечением специалистов различного профиля. Особое внимание при дифференциальной диагностике ХТБ у женщин необходимо обратить внимание на абдоминальный миофасциальный болевой синдром, роль которого в настоящее время недооценивается. Поэтому знания об основных направлениях диагностики и лечения ХТБ, обусловленной миофасциальным синдромом, должны быть хорошо известны врачам.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль, миофасциальный синдром, нидлинг, постизометрическая релаксация мышц, релизинг.

The role of myofascial pain syndrome and dysfunction in the development of chronic pelvic pain syndrome in women (Literature review)

А.А. Sukhanova, R.V. Osadchuk

According to the classification of chronic pain syndromes proposed by the International Association for the Study of Pain (IASP) and due to the high clinical significance, chronic pelvic pain (CPP) represents an independent nosological structure and is defined as pain in the pelvic region (in the lower abdomen and the lower back), mainly between the navel and the pubic symphysis, which lasts for at least six months and disrupts the normal functioning of the body.

Myofascial pelvic pain syndrome (MPPS) in English literature is included in the subgroup of etiology of CPP. Myofascial pelvic pain syndrome itself is not a direct threat to life and health and does not require urgent help. But today it is almost not diagnosed and is not considered as a source of chronic pain and dysfunction in the pelvic region. Such patients, unfortunately, are left without appropriate treatment and cannot get rid of the oppressive pain. They often receive unnecessary treatment, including surgical interventions. This problem causes neurosis, depression, sexual dysfunction and, as a result, leads to the deterioration in the quality of life. CPP can often have multiple causes and should be evaluated in terms of the pathology of various physiological systems, including reproductive, urogenital, gastrointestinal, musculoskeletal and nervous system. Based on a full picture of the multifactorial nature of CPP, the treatment of this category of patients requires an integrated approach involving specialists in various fields. Particular attention in the differential diagnosis of chronic pelvic pain in women should be paid to abdominal myofascial pain syndrome, the role of which is currently underestimated. Therefore, doctors should be aware of the main directions of diagnosis and treatment of CPP due to myofascial pain syndrome.

Keywords: chronic pelvic pain, myofascial syndrome, nidling, post-isometric relaxation of muscles, relising.

Роль м'язово-фасціального синдрому ти дисфункції у розвитку синдрому хронічного тазового болю у жінок (Огляд літератури)

А.А. Суханова, Р.В. Осадчук

Хронічний тазовий біль (ХТБ), згідно з визначенням класифікації хронічних болевих синдромів, запропонованої Міжнародною асоціацією з вивчення болю – IASP (International Association of Study of Pain), і у зв'язку зі своєю високою клінічною значущістю, виділений у самостійну нозологічну структуру і визначається як біль у ділянці проекції таза (у нижній частині живота і попереку), переважно між пупком і лобковим зчленуванням, який зберігається протягом не менше шести місяців і порушує нормальне функціонування організму.

Миофасциальный синдром тазового болю (Myofascial pelvic pain syndrome – MPPS) в англійській літературі входить до підгрупи етіології ХТБ. Сам по собі миофасциальный синдром тазового болю не несе прямої загрози для життя і здоров'я і не вимагає urgent допомоги. Але сьогодні його практично не діагностують і не розглядають як джерело хронічного болю і дисфункції у ділянці таза. Такі пацієнти, на жаль, залишаються без належного лікування і не можуть позбутися почуття важкого болю. Вони часто отримують непотрібне лікування, аж до хірургічних втручань. Ця проблема стає причиною неврозу, депресії, статевої дисфункції і, у кінцевому підсумку, погіршення якості життя. ХТБ рідко відображає єдиний патологічний процес і повинен оцінюватися з точки зору патології різних фізіологічних систем, у тому числі репродуктивної, сечостатевої, травної, кістково-м'язової та нервової.

Виходячи з цілісного уявлення про багатфакторну природу ХТБ, лікування даної категорії пацієнток вимагає комплексного підходу із залученням фахівців різного профілю. Особливу увагу під час диференціальної діагностики ХТБ у жінок необхідно звернути на абдоминальний миофасциальный болевой синдром, роль якого сьогодні недооцінюється. Тому знання про основні напрямки діагностики та лікування ХТБ, зумовленого миофасциальним синдромом, повинні бути добре відомі лікарям.

Ключові слова: хронічний тазовий біль, миофасциальный синдром, нідлінг, постізометрична релаксація м'язів, релізінг.

Хроническая тазовая боль (ХТБ), согласно определению классификации хронических болевых синдромов, предложенной Международной ассоциацией по изучению боли – IASP (International Association of Study of Pain), и в связи со своей высокой клинической значимостью, выделена в самостоятельную нозологическую структуру и определяется как боль в области проекции таза (в нижней части живота и поясницы), преимущественно между пупком и лонным сочленением, которая сохраняется в течение не менее шести месяцев и нарушает нормальное функционирование организма [15].

ХТБ может быть подразделена на следующие варианты:

1) хроническая тазовая боль, сопутствующая четко определенным гинекологическим заболеваниям;

2) хроническая тазовая боль в отсутствие таковых.

Для первого варианта IASP предложено определение «тазовая боль, связанная с конкретным заболеванием»; для второго – «синдром хронической тазовой боли (СХТБ)» [15].

Американский колледж акушеров-гинекологов (ACOG) определяет ХТБ как боль нециклического характера в течение более 6 мес, достаточно выраженную, чтобы привести к ограничению трудоспособности или обусловить необходимость медицинской помощи [8]. Королевская коллегия акушеров-гинекологов (RCOG) трактует ХТБ как периодическую или постоянную боль указанных локализаций, не возникающую исключительно в связи с менструацией или половым актом и не связанную с беременностью.

ХТБ является сложным заболеванием, которое требует дальнейшего изучения. Недостаток статистических данных, отсутствие системы регистрации и консенсуса в отношении определений ХТБ и СХТБ затрудняет эпидемиологические оценки их распространенности.

Ощущение боли является сложным феноменом, включающим периферические и центральные механизмы. По своему происхождению (сенсорному разграничению) тазовая боль подразделяется на соматическую, висцеральную, нейрогенную. Она возникает вследствие механического или физико-химического раздражения биологически активными веществами (продуктами воспаления и повреждения тканей) болевых рецепторов внутренних органов, нервных, соматических структур и/или покрывающей их брюшины [18].

ХТБ часто встречается в гинекологической практике и является чрезвычайно распространенным показанием для направления к смежным специалистам, нередко приводит к хирургическому вмешательству для установления окончательного диагноза и определения тактики лечения [19]; 10–15% всех гинекологических консультаций проводят в связи с ХТБ, а 20–40% пациенток нуждаются в лапароскопии [4].

Необходимо также отметить, помимо медицинской, и социальную значимость проблемы, так как эмоционально крайне лабильное состояние пациенток может негативно влиять на их социальную активность и повседневную деятельность, сопровождаться нарушениями поведения, осложнять семейные отношения, ограничивать трудоспособность и, в некоторых случаях, может стать причиной инвалидности.

ХТБ редко отражает единственный патологический процесс и должна оцениваться с точки зрения патологии различных физиологических систем, в том числе репродуктивной, мочеполовой, пищеварительной, костно-мышечной и нервной. Любая анатомическая структура таза является потенциальным источником боли [28]. Болевой синдром может быть крайне неспецифичным. У части пациенток обнаруживается сразу несколько причин боли. Однако особенно часто это состояние является симптомом гинекологической патологии (>70% случаев). В таком случае эстрогенную стимуляцию необходимо рассматривать как возможный фактор повышения болевой чувствительности на фоне генетической предрасположенности к избыточной реакции на боль. Это отчасти объ-

ясняет женскую «привилегию» на боль и зависимость боли от колебаний уровня гормонов в разные фазы менструального цикла и периоды жизни женщины [13].

При СХТБ необходимо проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями:

- сопутствующие гинекологические заболевания воспалительной и невоспалительной этиологии, сопровождающие тазовую боль, среди которых особое место занимает эндометриозная болезнь;
- варикозная болезнь;
- доброкачественные и злокачественные новообразования в малом тазе;
- спаечная болезнь;
- интерстициальный цистит;
- миофасциальный болевой синдром;
- синдром раздраженного кишечника;
- тазовая боль, обусловленная неврологическими расстройствами;
- герпетическая инфекция;
- психогенная боль.

Эндометриоз вызывает один из наиболее тяжелых болевых синдромов в связи с тем, что патогенез боли в данном случае включает в себя несколько механизмов: неспецифический воспалительный процесс, фиброз, адгезию, глубокое повреждение тканей с вовлечением нервов. Основным патофизиологическим компонентом боли можно считать присущую заболеванию чрезмерную воспалительную реакцию, при которой происходит увеличение выброса медиаторов боли, в частности простагландинов. Одновременно провоспалительные цитокины (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли), хемокины, продукты иммунокомпетентных клеток (CCL2, CCL3, CCL5 и др.) проявляют свое влияние как непосредственно воспалительной болевой реакцией, так и опосредованно – повышением болевой чувствительности нейрональных клеток [14].

Заболевания органов малого таза ассоциированы с ноцицептивной висцеральной болью. Из-за висцеросоматического рефлекса стимуляция висцеральных ноцицепторов зачастую может вызывать формирование зоны раздражения в мышцах нижних отделов живота и тазового дна. Активация симпатических эфферентов приводит к сокращению мышечных волокон с формированием триггерных точек. Происходящие патофизиологические процессы обуславливают персистенцию локальной боли даже после устранения ее первичной причины [17].

В дифференциальной диагностике нозологических форм на этапе установления предварительного диагноза и для успешного выявления причины тазовой боли в гинекологии ключевую роль играет клинический подход и целый ряд последовательных действий [6, 11]:

1. Необходимо тщательно собрать гинекологический анамнез и анамнез истории заболевания с оценкой условий появления боли, факторов ее уменьшения или усиления, длительности и характера болевого синдрома.
2. Уточнить топографию боли.
3. Уточнить механизм боли – ноцицептивной, вызванной симпатическими, висцеральными, другими расстройствами.
4. Оценить в общепризнанных терминах ее характер и интенсивность, используя визуально-аналоговую шкалу боли (ВАШ) и различные опросники качества жизни (например SF-36 и др.).
5. Изучить используемые больной медикаментозные средства, в том числе анальгетики, их эффективность, пути введения и продолжительность приема, побочные реакции.

Хроническая боль в области малого таза у женщин, как уже было указано ранее, может иметь многофакторную этиологию, но у 22% фиксировали боль, связанную с костно-

мышечными причинами. К сожалению, гинекологи обычно не рассматривают дисфункцию тазовой и костно-мышечной систем как причину боли в области таза. Осмотр мышц тазового скелета прост в выполнении, не занимает много времени, является одним из наиболее важных компонентов для исследования у всех пациентов с ХТБ и его можно включить в физическое обследование при гинекологическом осмотре [19].

Таким образом, формирование хронической боли представляет собой сложный патофизиологический механизм, только отчасти зависящий от своего первоисточника. Но ХТБ не возникает у пациентки внезапно, процесс ее развития занимает длительное время. Многие женщины, периодически отмечающие тазовую боль, рискуют приобрести трудно поддающуюся терапии патологию, которая разовьется с высокой степенью вероятности, если сама пациентка и ее лечащий врач вовремя не обратят внимание на сначала редкие, но со временем все более настойчивые сигналы организма о неблагополучии [27].

Исходя из целостного представления о многофакторной природе ХТБ, лечение данной категории пациенток требует комплексного подхода с привлечением специалистов различного профиля. Особое внимание при дифференциальной диагностике ХТБ у женщин необходимо обратить на абдоминальный миофасциальный болевой синдром, роль которого в настоящее время недооценивается.

Миофасциальный синдром тазовой боли

Миофасциальный синдром тазовой боли (МФСТБ) (Myofascial pelvic pain syndrome – MPPS) в англоязычной литературе входит в подгруппу этиологий ХТБ [26]. МФСТБ встречается как у мужчин, так и у женщин и определяется как мышечно-фасциальная боль, связанная с формированием в мышцах и фасциях таза, тазового дна, поясницы, брюшной стенки и тазобедренного сустава структурно и функционально измененных участков в виде болезненных узлов и тяжелей вследствие травм, избыточной механической деформации, длительного напряжения или чрезмерного кратковременного сокращения мышцы. Они получили названия «локальные мышечные гипертонусы» и «триггерные точки» [12].

В мировую медицинскую практику понятия «мышечно-фасциальная боль» и «триггерные точки» начала вводить доктор Джанет Трэвелл (личный врач президента США Дж. Кеннеди) в 40-е годы прошлого столетия. В дальнейшем совместно с Д.Г. Симонс, который возглавлял исследования в области авиационной и космической медицины США, было создано целое медицинское направление, посвященное болевым синдромам и дисфункциям мышечно-скелетной системы человека. В 1989 г. и 2005 г. на русском языке было издано их фундаментальное руководство для врачей «Миофасциальные боли и дисфункции».

Считается, что основными продуцентами болевых ощущений в мышцах и фасциях являются специфические болевые рецепторы (ноцицепторы), хеморецепторы и механорецепторы, обеспечивающие мышечно-суставное ощущение при их чрезмерной стимуляции [7].

Клинические проявления МФСТБ [8]:

1. Локальные мышечные гипертонусы – это плотные и болезненные при пальпации участки мышечной ткани и фасций шарообразной или веретенообразной формы. Для каждой скелетной мышцы характерно стабильное расположение в ней локальных мышечных гипертонусов с триггерными точками.

2. Триггерные точки (ТТ) – гиперчувствительные к механическим воздействиям участки локальных мышечных гипертонусов. Их ирритация надавливанием, растяжением или напряжением вызывает отраженные болевые, сенсорные и вегетативные феномены/реакции в отдаленных от самой ТТ участках тела.

3. Ощущение острой и хронической боли в определенной анатомической части человеческого тела. При этом локализация боли чаще всего не совпадает с местом самой тканевой дисфункции (ТТ), а находится на некотором удалении от своего источника. Поэтому такую боль называют отраженной болью в отдаленные участки тела и ее клинической диагностике посвящены отдельные руководства. Для каждой скелетной мышцы характерна довольно стабильная и воспроизводимая при повторных раздражениях ТТ зона отраженной боли. Это, к сожалению, является основной проблемой при диагностике истинных причин болевого синдрома. В результате этого мышечно-фасциальную боль лечат как проявления других заболеваний.

4. Сенсорная дисфункция, обусловленная активностью ТТ, вызывает субъективное ощущение онемения, «ползания мурашек», жжения, холода, распирания и других явлений в отдаленных участках тела. Паттерн этих ощущений совпадает с паттерном отраженной боли от этих же ТТ. Сенсорные феномены от ТТ могут быть самостоятельными клиническими проявлениями миофасциальной дисфункции и не сопровождаются отраженной болью.

5. Ригидность, потеря эластичности, повышенная контрактильность (вплоть до формирования мышечных контрактур) скелетных мышц и фасций, которые содержат ТТ.

6. Ограничение движений в анатомической области, где участвуют мышцы и фасции, содержащие ТТ. При этом ограничиваются движения не только отдельного сустава, но и формируются в дальнейшем нарушения биомеханики всего опорно-двигательного аппарата (ОДА).

7. Вегетативные феномены (потоотделение, тошнота, головокружение, пиеломоторный рефлекс с «гусиной кожей», общей слабостью) могут иметь проявления от слабовыраженных до состояния вегетативного криза с нестабильностью АД, температуры тела, ощущениями сердцебиения, тахикардией, тахипноэ, развитием ознобоподобных состояний.

8. ТТ могут быть активными и неактивными (латентными). Чем больше активность ТТ, тем сильнее боль и отраженные феномены, которые она создает.

9. Уже сформировавшиеся в мышцах узлы и тяжи с ТТ не исчезают самостоятельно и требуют специального лечения.

Миофасциальная тазовая боль разной интенсивности у женщин может иметь постоянный характер при наличии активных ТТ или возникать только при стимуляции латентных ТТ. Они обнаруживаются в мышцах тазового дна, таза, брюшной стенки и тазобедренного сустава.

Отраженная боль, вызванными этими ТТ, может ощущаться в области влагалища, вульвы, промежности, прямой кишки или мочевого пузыря, нижней части живота и даже в бедрах [8].

Помимо боли, ТТ могут вызывать учащенное мочеиспускание, дизурию, зуд, гиперактивность мочевого пузыря, запоры, жжение во влагалище и диспареунию [8].

Мышцы и фасции тазового дна часто подвергаются перенапряжению и сдавлению при длительном сидении. Они также участвуют в деятельности, связанной с регуляцией внутрибрюшного и внутритазового давления, сексуальной функцией, функцией кишечника, контролем мочевого пузыря, а также движением верхних и нижних конечностей. На мышцы тазового дна, как и на все скелетные мышцы, сильно влияет психологический стресс. Кроме того, симптомы, вызванные ТТ в мышцах тазового дна, часто усугубляются дисфункцией окружающих мышц в области поясницы, ягодиц, бедер и живота.

Сам по себе МФСТБ не несет прямой угрозы для жизни и здоровья и не требует urgentной помощи. Но сегодня его практически не диагностируют и не рассматривают как источник хронической боли и дисфункции в области таза.

Такие пациенты, к сожалению, остаются без надлежащего лечения и не могут избавиться от чувства тягостной боли. Они часто получают ненужное лечение, вплоть до хирургических вмешательств.

Данная проблема становится причиной невроза, депрессии, половой дисфункции и, в конечном итоге, ухудшения качества жизни.

Диагностика

При определении причин хронической боли в области малого таза, особенно МФСТБ (MPPS), важно учитывать состояние всех органов и систем, которые могут вызывать боль в животе. Надо выяснить наличие хронических заболеваний органов малого таза, особенности мочеиспускания, присутствие вульвовагинального дискомфорта и проблем со стороны пищеварительного тракта. Важен анамнез травм и оперативных вмешательств на органах брюшной полости и малого таза, использования инвазивных и неинвазивных методов диагностики [28]. Обязателен анализ менструальной и репродуктивной функции женщины, течения и исхода беременности и родов.

Поскольку боль при МФСТБ (MPPS) имеет мышечно-фасциальную природу, пациентки часто сообщают об облегчении или усилении ее при определенных движениях или положениях, физической активности.

Физический осмотр – важный этап в правильной диагностике МФСТБ (MPPS). Он требует внешнего осмотра пациентки для оценки состояния опорно-двигательного аппарата и нарушений биомеханики (осанки, походки, костно-мышечных дефектов и асимметрий). Необходимо определить состояние скелетных мышц пациентки в области спины, поясницы, ягодиц и бедер и наличие в них ТТ [21].

Осмотр таза осуществляется вместе с осмотром и пальпацией тазового дна для обнаружения триггерных точек, областей мышечной слабости и выявления рубцовой ткани. Боль может быть вызвана при пальпации следующих мышц: *m. bulbospongiosus*, *m. ischioavernosus*, *m. bulbococcygeus*, *m. iliococcygeus*, *m. coccygeus*, *m. levator ani*, *m. obturator internus*.

Оценивая силу сокращения мышц тазового дна, можно определить его состоятельность. Наличие пролапса внутренних половых органов, снижение подвижности, неспособность расслабить мышцы или наличие их парадоксальных движений являются признаками слабости мышц тазового дна.

Рекомендуемая структура физического обследования при диагностике тазовой миофасциальной боли [23]:

1. Тщательно объясните пациентке шаги, которые являются частью обследования, и постарайтесь ослабить ее страх и нерешительность. Получите согласие начать физическое обследование.

2. Попросите пациентку сесть в положении литотомии для обследования (положение на спине с раздвинутыми и приподнятыми ногами – lithotomy position – подобное положению в гинекологическом кресле, но с горизонтальным положением спины).

3. Начните одностороннее трансвагинальное исследование.

4. Используйте ориентацию циферблата с лобковым симфизом на 12 часов и анусом на 6 часов для локализации мышц тазового дна.

5. Начните с односторонней пальпации поверхностных мышц тазового дна, а затем приступайте к глубоким мышцам тазового дна.

6. Используйте следующие положения циферблата, чтобы прощупать поверхностный, а затем глубокий слой тазового дна:

– Поверхностный слой: *m. bulbospongiosus* (2 и 10 часов), *m. ischioavernosus* (1 и 11 часов), поверхностные поперечные мышцы промежности (3 и 9 часов):

– Глубокий слой: *m. bulbococcygeus* (7 и 11 часов для левой стороны; 1 и 5 часов для правой стороны), *m. iliococcygeus* (4 и 8 часов), *m. coccygeus* (5 и 7 часов).

7. Затем пальпируют *m. obturator internus* на 2 и 10 часов.

8. Во время пальпации приложите давление к участкам, предварительно определенным для каждой из мышц тазового дна и запирающего внутреннего пространства.

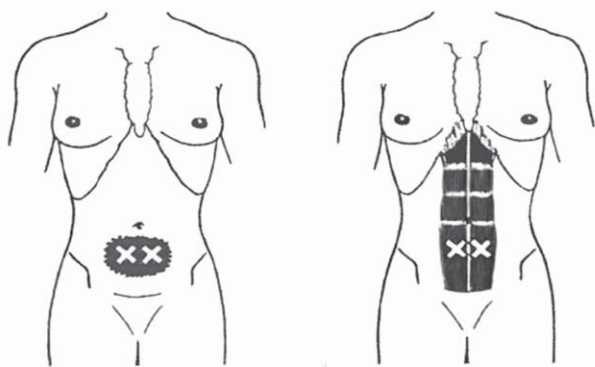
9. Используйте шкалу оценки (NRS или VAS) для оценки боли, о которой сообщала пациентка после пальпации каждого участка.

10. Дополнительно в осмотр может быть включена оценка силы мышц тазового дна.

Консультация гинеколога необходима для определения отсутствия или наличия гинекологической патологии, которая может быть первичным источником тазовой боли, а может способствовать усилению миофасциальной тазовой боли. Использование методов диагностической визуализации, таких, как сонография, компьютерная томография и магнитно-резонансная техника, полезно для диагностики многих гинекологических состояний, но они могут не выявлять структурных изменений, несмотря на наличие сильной хронической боли [27].

Лабораторная диагностика будет полезной для определения инфекционных процессов или гормонального дисбаланса. Но у пациенток с МФСТБ (MPPS) отклонения от нормы отсутствуют. УЗИ мышц тазового дна при специальной подготовке специалиста позволяет выявлять ТТ [25, 29].

В конечном счете, диагноз МФСТБ (MPPS) является, в основном, клиническим и основывается на выявлении наличия локальных мышечных гипертонусов и ТТ в мышцах таза



Нарушение менструального цикла

Рис. 1. Отраженная боль в проекцию таза с ТТ прямых мышц живота

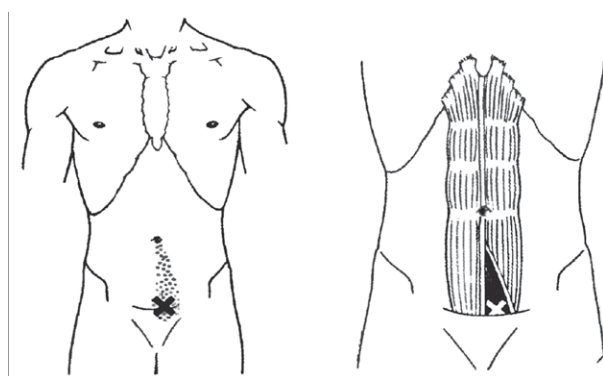


Рис. 2. Отраженная боль в проекцию таза от ТТ пирамидальной мышцы

при предварительном исключении заболеваний других органов и тканей этой анатомической области, которые могут вызывать боль в области таза и дисфункции тазового дна.

На рис. 1–6, приведенных из руководства «Миофасциальные боли и дисфункции» Дж.Г. Трэвелл и Д.Г. Симонс, продемонстрированы самые распространенные паттерны отраженной боли (обозначены на рисунках красным цветом) в проекцию таза и ТТ (черные и белые крестики), которые вызывают эти болевые паттерны.

Лечение

В настоящее время для лечения МФСТБ (MPPS) используются различные методы. Однако для каждой пациентки требуется индивидуальный подход, специфичный, с учетом наличия или отсутствия у нее гинекологической патологии [22]. При этом используется комбинация методов физиотерапии, фармакотерапии и психотерапии.

На протяжении многих лет для комплексного лечения миофасциальных болевых синдромов и дисфункций используется метод *миофасциальной терапии (МФТ)*.

Основными компонентами МФТ являются:

1. Нидлинг (от английских: needle – игла; needling – прокалывание иглой) – метод инъекционной терапии миофасциальной боли и ТТ, который осуществляется путем прокалывания ТТ стерильной иглой с введением в ТТ анестетика или других лекарственных средств, а также без введения каких либо веществ (метод dry needle – «сухой иглы») [1, 16].

2. Постизометрическая релаксация мышц (ПИРМ) – метод физической терапии, направленный на устранение функциональных и структурных изменений в мышечно-фасциальном и сухожильно-связочном аппарате человека путем чередования дозированного и целенаправленного напряжения, расслабления и растяжения скелетных мышц [3, 5].

3. Миофасциальный релизинг (МФР) – это физический метод лечения фасции, особого вида соединительной ткани в организме человека.

Дополнительными компонентами МФТ являются:

- Ультразвуковая терапия ТТ [24]
- Ударно-вибрационная терапия [30]

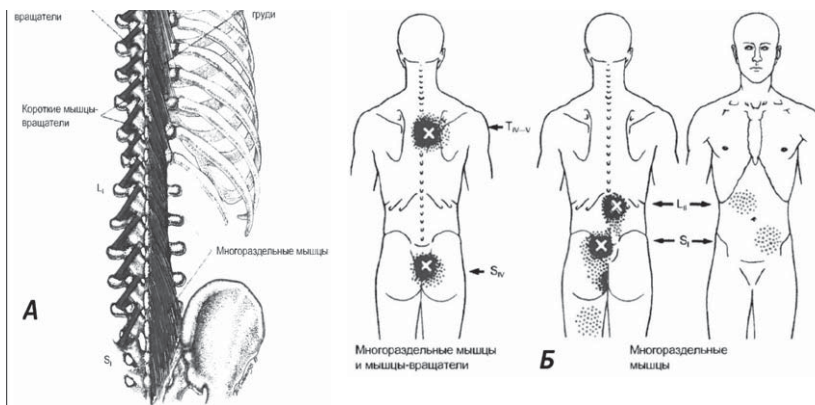


Рис. 3 (а, б). Отраженная боль в проекцию таза от ТТ многораздельной мышцы и мышц-вращателей

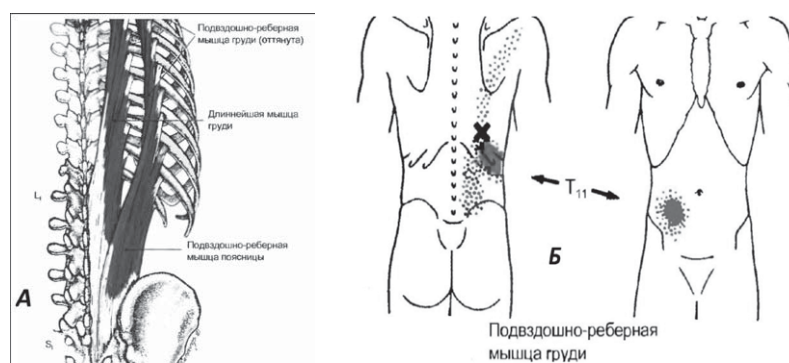


Рис. 4 (а, б). Отраженная боль в проекцию таза от ТТ подвздошно-реберной мышцы

- Техники глубокого ручного массажа
- Термотерапия (лечение теплом)
- Медикаментозная терапия
- Специальная лечебная гимнастика (кинезитерапия) [10]
- Рациональная психотерапия
- Обучение пациентов гигиене труда, методам профилактики, правилам двигательной и поструральной активности.

Как только пациентка узнает о наличии у себя МФСТБ, она должна внести изменения в свой образ жизни, чтобы избежать факторов, провоцирующих формирование и активацию ТТ. Чем раньше начата терапия, тем меньше вероятность того, что у пациентки разовьется ХТБ.

Нидлинг (физическая терапия в виде постизометрической релаксации мышц и миофасциального релизинг-

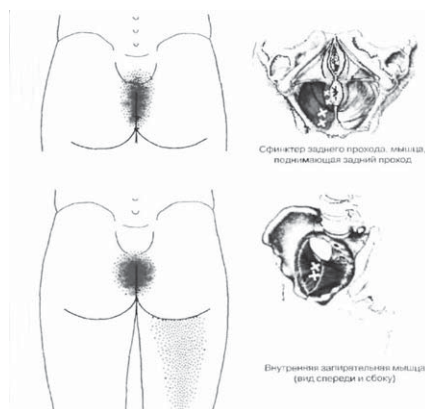


Рис. 5. Отраженная боль в проекцию таза от ТТ мышц тазового дна

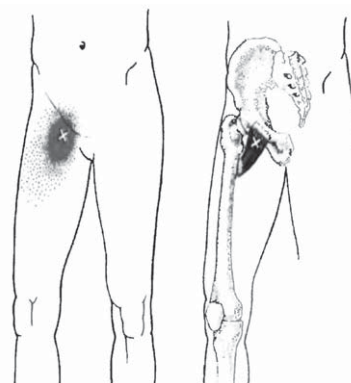


Рис. 6. Отраженная боль в проекцию таза от ТТ гребешковой мышцы

га) является основой лечения для женщин с МФСТБ (МППС).

«Сухая игла» стала уникальным методом лечения мышечно-фасциального болевого синдрома. Пациентки должны проходить процедуры нидлинга еженедельно в течение минимум 5–10 нед. Этот период времени необходим для устранения ТТ и перестройки мышечной ткани [2, 20].

Инъекции анестетиков могут быть использованы для облегчения острой и сильной боли. Инъекции обычно выполняются специалистами, имеющими необходимую подготовку и навыки. Инъекции только одного 0,25% раствора бупивакаина в количестве 1–3 мл достаточно для быстрого облегчения симптомов. Но их следует использовать только в сочетании с методами физического лечения для получения стойкого и долгосрочного результата.

Физические методы терапии ПИРМ и МФР обеспечивают восстановление нормальной структуры мышечной ткани. Их должны выполнять физические терапевты, имеющие специальные знания и подготовку. Процедуры комплексной физической терапии должны применяться для пациенток с МФСТБ (МППС) 2 раза в неделю на протяжении 5–10 нед.

Фармакологические методы лечения миофасциального болевого синдрома включают применение препаратов, действующих на ЦНС, включая габапентин, трициклические антидепрессанты

и баклофен. Часть пациентов ощущают улучшение при применении миорелаксирующих препаратов. Практически стандартной стала комбинация нестероидных противовоспалительных препаратов и миорелаксантов при лечении МФС [1]. Но побочные реакции при системном применении НПВП не позволяют их использовать длительное время. В целом медикаментозное лечение миофасциальной боли является симптоматическим и требует обязательного сочетания с физической терапией.

Очень важно обучение пациенток лечебной гимнастике, которую они должны практиковать после основного курса лечения. Упражнения на самокоррекцию и растяжение мышц поясницы, тазобедренных суставов и тазового дна позволят предупредить повторное формирование в них ТТ и рецидив миофасциального болевого синдрома.

ВЫВОДЫ

Итак, сам по себе миофасциальный синдром тазовой боли не несет прямой угрозы жизни и здоровью и в большинстве случаев не требует ургентной помощи. Сегодня данная проблема становится причиной развития неврозов, депрессии, половой дисфункции и, в конечном итоге, ухудшения качества жизни, и это обязывает к более пристальному изучению причин возникновения синдрома хронической тазовой боли, таких, как миофасциальный синдром и дисфункции.

Сведения об авторах

Суханова Аурика Альбертовна – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: a.sukhanova@gmail.com

Осадчук Руслан Васильевич – Медицинский центр «Med Helper», 02000, г. Киев, ул. Попудренко, 52. E-mail: orv.doc@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бубнов Р.В. Использование триггерной точки «сухой» иглы под ультразвуковым контролем для лечения миофасциальной боли (технологические инновации и обзор литературы) // Лікарська справа. – 2010. – № 5–6 (1106). – С. 56–64.
- Зозуля І.С., Бредихин А.В. Миофасциальный болевой синдром: диагностика, лечение // Український медичний часопис. – 2011. – № 3 (83). – V–VI.
- Иваничев Г.А. Мануальная терапия: Руководство. – Казань: Прогресс, 1997. – 448 с.
- Кузнецова И.В. Хроническая тазовая боль – женская проблема. // Гинекология. – 2017. – Т. 19, № 36. – С. 62–67.
- Левит К., Захсе Й., Янда В. Мануальная медицина / Пер. с чешск. – 1993. – 512 с.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тазовая боль в гинекологии. Гинекология. 2011; 13 (1): 39–44.
- Правдивцев В.А., Козлов С.Б., Ефременков С.В. и др. Физиология боли и обезболивающей системы организма // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2003. – № 4. – С. 87–96.
- Тревелл Д.Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли. – М.: Медицина, 2005.
- ACOG practice bulletin no. 51. chronic pelvic pain. Obstetrics and Gynecology. 2004; 103(3):589–605.
- Ahmed S., Khattab S., Haddad C., Babineau J., Furlan A., Kumbhare D. Effect of aerobic exercise in the treatment of myofascial pain: a systematic review. J Exerc Rehabil. 2018 Dec; 14(6): 902–910.
- Breivik H., Borchgrevink P. C., Allen S. M., Rosseland L. A., Romundstad L., Hals E. K., Kvarstein G., Stubhaug A. Assessment of pain. British Journal of Anaesthesia. 2008; 101 (1): 17–24.
- Bron C., Dommerholt J.D. Etiology of myofascial trigger points. Curr Pain Headache Rep. 2012; 16:439–444.
- Coosemans A, Moerman P, Vergote I et al. Wilm's tumor gene 1(WT1) over expression in neurons in deep endometriosis: a pilot study. Fertil Steril 2009; 91 (4): 1441–4.
- Chapron C, Santulli P, Steuli I et al. Endometriosis: causes of pain. Int J Gynecol Obstet 2012; 119: S177.
- Edwards J., Knowles N. Superficial dry needling and active stretching in the treatment of myofascial pain – A randomised controlled trial. Acupunct in Med. 2003; 21:80–86.
- Flor H., Turk D. C. Chronic Pain: An Integrated Biobehavioral Approach. Seattle: IASP Press; 2011.
- Giamberardino MA. Women and visceral pain: are the reproductive organs the main protagonists? Minireview at the occasion of the "European week against pain in women 2007". Eur J Pain 2008; 12 (3): 257–60.
- Gunter J. Neurobiology of chronic pelvic pain. In: Chronic Pelvic Pain, ed. P. Vercellini; London, UK: Blackwell Publishing, 2011: 1–6.
- Gunter J. Neurobiology of chronic pelvic pain. In: Chronic Pelvic Pain, ed. P. Vercellini; London, UK: Blackwell Publishing, 2011: 1–6.
- Gyang A., Hartman M., Lamvu G. Musculoskeletal causes of chronic pelvic pain: what a gynecologist should know // Obstet. Gynecol. 2013 Mar. Vol. 121, N 3. P. 645–650.
- Kalichman K., Vulfsons S. Dry needling in the management of musculoskeletal pain. J Am Board Fam Med. 2010; 23:640–646.
- Lucas N., Macaskill P., Irwig L., et al. Reliability of physical examination for diagnosis of myofascial trigger points. A systematic review of the literature. Clin J Pain. 2009; 25:80–89.
- Lundeberg T., Lund I. Is there a role for acupuncture in endometriosis pain, or "endometrialgia." Acupunct Med. 2008; 26:94–110.
- Meister MR, Shivakumar N, Sutcliffe S, Spitznagle T, Lowder JL. Physical examination techniques for the assessment of pelvic floor myofascial pain: a systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2018 Nov; 219(5):497.e1–497.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2018.06.014. Epub 2018 Jun 28.
- Mustafa Aziz YILDIRIM, Kadriye ÖNEŞ, Gökşen GÖKŞENOĞLU Effectiveness of Ultrasound Therapy on Myofascial Pain Syndrome of the Upper Trapezius: Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Study. Arch Rheumatol. 2018 Dec; 33(4): 418–423.
- Sikdar S., Shah J.P., Gebreab T, et al. Novel applications of ultrasound technology to visualize and characterize myofascial trigger points and surrounding soft tissue. Arch Phys Med Rehabil. 2009; 90:1829–838.
- Spitznagle TM, Robinson CM. Myofascial pelvic pain. Obstet Gynecol Clin North Am. 2014 Sep; 41(3):409–32. doi: 10.1016/j.ogc.2014.04.003. Epub 2014 Jul 9.
- Jarrell JF, Vilos GA, Allaire C, et al. Consensus guidelines for the management of chronic pelvic pain. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2005; 27(8):781–826.
- Jarell J, Giamberardino MA, Robert M, Nasr-Esfahani M. Bedside Testing for Chronic Pelvic Pain: Discriminating Visceral from Somatic Pain. Pain Res Treat. 2011; 201: 692102.
- Unverzagt C., Berglund K., Thomas J.J. Dry Needling for Myofascial Trigger Point Pain: A Clinical Commentary. Int J Sports Phys Ther. 2015 Jun; 10(3): 402–418. https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/rehabilitation/vibration-chronic-pain

Статья поступила в редакцию 18.06.2020

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

Материалы исследования должны сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором оно было выполнено, с визой руководства (научного руководителя), заверенной круглой печатью учреждения, и экспертным заключением о возможности публикации в открытой печати.

На последней странице статьи должны быть собственноручные подписи всех авторов, фамилия, имя и отчество (полностью), почтовый адрес предприятия, номера телефонов (служебный), степень, звание, должность. Обязательно наличие контактного телефона автора/ов, с которым/и редакция может общаться по возникшим вопросам.

1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2 экземплярах, которые подписаны всеми авторами.

2. Каждый автор должен указать свои данные на украинском или русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).

3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название

организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.

4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.

- заглавия научных статей должны быть информативными.
- в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
- в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме неперебиваемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется неперебиваемый 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, лекции, обмен опытом и др.) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к иллюстративному материалу:

- Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
- Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
- Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
- Иллюстрация должна быть максимально свободна от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.

• Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.

- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).

7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.

8. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.

9. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.

10. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.

11. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.

12. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.

13. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;
e-mail: alexandra@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 257-27-27.

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності^{1,2}
- у період годування груддю^{1,2}
- у дорослих та дітей^{1,2}

Інформація про безрецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження на конференціях та спеціалізованій пресі для медичних та фармацевтичних працівників.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату

ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А.

Показання. Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузликів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легенів. Геморагічний діатез. Герпетиформний дерматит Дюринга

(синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вогнищ автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, ексфолиативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування препарату Йодомарин®100, Йодомарин®200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3-х років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, Р.П. № UA/0156/01/02. Виробник: BERLİN-ХЕМІ АГ, Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

** Згідно даних роздрібного аудиту Системи дослідження ринку «Фармаксплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код Н03С за період 2019 р.

UA_Jod_01-2020_V1_Press. Матеріал затверджено 24.01.2020.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 №2237, РП № UA/0156/01/01;
2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.



**BERLİN-CHEMIE
MENARINI**